

JP 2004-501146 A 2004.1.15

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-501146

(P2004-501146A)

(43) 公表日 平成16年1月15日(2004.1.15)

(51) Int.Cl.⁷

C07D 333/38

A61K 31/381

A61K 31/4025

A61K 31/404

A61K 31/4155

F I

C07D 333/38

A61K 31/381

A61K 31/4025

A61K 31/404

A61K 31/4155

テーマコード(参考)

4 C023

4 C063

4 C071

4 C086

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 149 頁) 最終頁に統く

(21) 出願番号 特願2002-504246 (P2002-504246)
 (86) (22) 出願日 平成13年6月14日 (2001.6.14)
 (85) 翻訳文提出日 平成14年12月18日 (2002.12.18)
 (86) 國際出願番号 PCT/EP2001/006763
 (87) 國際公開番号 WO2001/098290
 (87) 國際公開日 平成13年12月27日 (2001.12.27)
 (31) 優先権主張番号 09/596,550
 (32) 優先日 平成12年6月19日 (2000.6.19)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 502046788
 フアルマシア・イタリア・エツセ・ピー・
 アー
 イタリー国、20152・ミラン、ピア・
 ロベルト・コツク、1.2.
 (74) 代理人 100062007
 弁理士 川口 義雄
 (74) 代理人 100105131
 弁理士 井上 滉
 (74) 代理人 100113332
 弁理士 一入 章夫
 (74) 代理人 100114188
 弁理士 小野 誠
 (74) 代理人 100103920
 弁理士 大崎 勝真

最終頁に統く

(54) 【発明の名称】キナーゼ阻害薬として活性のチオフェン誘導体、その製造方法及びそれを含有する医薬組成物

(57) 【要約】

3-アミノカルボニル-2-カルボキサミド-チオフェン誘導体又はその薬学的に許容される塩である化合物が、それを含む医薬組成物と共に開示される。これらの化合物又は組成物は、癌、細胞増殖異常症、アルツハイマー疾患、ウイルス感染、自己免疫疾患及び神経変性異常症のような、変化したアロテインキナーゼ活性によって起こる及び/又はこれに付随する疾患の治療で有用である。

BEST AVAILABLE COPY

(2)

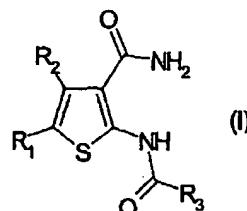
JP 2004 501146 A 2004.1.15

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

変化したアロテインキナーゼ活性によって起こる及び／又はこれに付随する疾患の治疗方法であって、それが必要な 乳動物に、有効量の式 (I) :

【化 1】



10

[式中、R₁ 及び R₂ は、お互いから独立に、水素、八口ケン又は場合によって置換された、アリール、直鎖若しくは分枝鎖 C₁ ~ C₆ アルキル若しくはアリール C₁ ~ C₆ アルキルから選択された基であるか、又は、R₁ 及び R₂ は、それらが結合されているチオフェン結合と一緒にになって、-(CH₂)_m-(NR₄)_n-(CH₂)_p-基（式中、m 及び p は、それぞれ独立に、1 から 3 の整数であり、n は 0 又は 1 であり、そして m+n+p は 3 から 5 の整数であり、R₄ は、水素又は場合によって置換された直鎖若しくは分枝鎖 C₁ ~ C₆ アルキル基である）を形成し、

R₃ は、場合によって更に置換された。

20

i.) 直鎖又は分枝鎖の C₁ ~ C₈ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル又は C₂ ~ C₆ アルキルカルボニル、

ii.) アリール、

iii.) 3 から 7 員の炭素環、

iv.) 窒素、酸素及び硫黄から選択された 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 から 7 員の複素環

から選択された基である]

によって表される 3-アミノカルボニル-2-カルボキサミドーチオフェン誘導体又はその薬学的に許容される塩を投薬することを含む方法。

【請求項 2】

30

変化アロテインキナーゼ活性によって起こる及び／又はこれに付随する疾患が、癌、アルツハイマー疾患、ウイルス感染、自己免疫疾患及び神經変性異常症からなる群から選択された細胞増殖異常症である、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

癌が、癌、平上皮細胞癌、リンパ系又は骨髄系統の造血腫、間葉起源の腫、中枢及び末梢神經系の腫、黒色腫、精上皮腫、奇形癌、骨肉腫、色素性乾皮症、角化アカントーマ、甲状腺小胞癌及びカボジ肉腫から選択される、請求項 2 記載の方法。

【請求項 4】

細胞増殖異常症が、良性前立腺肥大、家族性腺腫症、ポリーフ症、神經線維腫症、乾、アテローム硬化症に付随する血管平滑細胞増殖、肺線維症、関節炎糸球体腎炎並びに手術後狭窄症及び再狭窄症から選択される、請求項 1 記載の方法。

40

【請求項 5】

腫起因性血管形成及び転移阻害を提供する、請求項 1 記載の方法。

【請求項 6】

更に、治療が必要な 乳動物を、放射線治療又は少なくとも 1 種の細胞増殖抑制若しくは細胞毒性薬剤と組み合わせた化学療法に付すことを含む、請求項 1 記載の方法。

【請求項 7】

治療が必要な 乳動物がヒトである、請求項 1 記載の方法。

【請求項 8】

R₁ 及び R₂ が、それぞれ独立に、水素、C₁ ~ C₄ アルキル又は場合によって置換され

50

(3)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

たアリール若しくはアリールC₁～C₄アルキル基から選択され、そしてR₃が請求項1に定義された通りである、請求項1記載の方法。

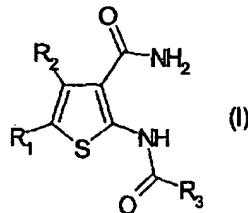
【請求項9】

R₁及びR₂が共に、-(CH₂)_m-(NR₄)_n-(CH₂)_p-基を形成し、nが0又は1であり、存在する場合R₄がC₁～C₄アルキル基であり、m、p及びR₃が請求項1に定義された通りである、請求項1記載の方法。

【請求項10】

式(I)：

【化2】



10

〔式中、R₁及びR₂は、お互いから独立に、水素、ハロゲン又は場合によって置換された、アリール、直鎖若しくは分枝鎖C₁～C₆アルキル若しくはアリールC₁～C₆アルキルから選択された基であるか、又は、R₁及びR₂は、それらが結合されているチオフェン結合と一緒にになって、-(CH₂)_m-(NR₄)_n-(CH₂)_p-基（式中、m及びpは、それぞれ独立に、1から3の整数であり、nは0又は1であり、そしてm+n+pは3から5の整数であり、R₄は、水素又は場合によって置換された直鎖若しくは分枝鎖C₁～C₆アルキル基である）を形成し、

20

R₃は、場合によって更に置換された、

i) 直鎖又は分枝鎖のC₁～C₈アルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈アルキニル又はC₂～C₈アルキルカルボニル、

30

ii) アリール、

iii) 3から7員の炭素環、

iv) 硫素、酸素及び硫黄から選択された1から3個のヘテロ原子を有する5から7員の複素環

から選択された基である〕

によって表される3-アミノカルボニル-2-カルボキサミドーチオフェン誘導体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項11】

R₁及びR₂が、それぞれ独立に、水素、C₁～C₄アルキル又は場合によって置換されたアリール若しくはアリールC₁～C₄アルキル基から選択され、そしてR₃が請求項10に定義された通りである、請求項10記載の化合物。

【請求項12】

R₁及びR₂が共に、-(CH₂)_m-(NR₄)_n-(CH₂)_p-基を形成し、nが0又は1であり、存在する場合R₄がC₁～C₄アルキル基であり、m、p及びR₃が請求項10に定義された通りである、請求項10記載の化合物。

40

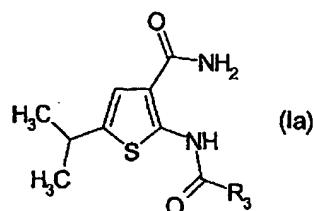
【請求項13】

式(Ia)：

(4)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

【化 3】

(式中、R₃は請求項10に定義された通りである)

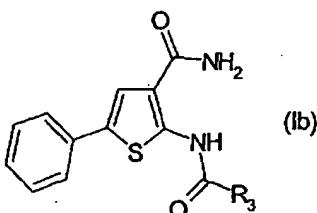
10

によって表される3-アミノカルボニル-2-カルボキサミド-チオフェン誘導体。

【請求項14】

式(Ib)：

【化4】



20

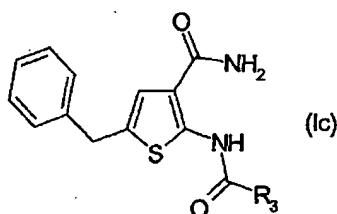
(式中、R₃は請求項10に定義された通りであるが、R₃は、メチル、フェニル、2-カルボキシエチル、2-チエニル、2-フリル、ピロリジン-1-イル-メチル又はビペリジル-1-イル-メチル以外である)

によって表される3-アミノカルボニル-2-カルボキサミド-チオフェン誘導体。

【請求項15】

式(Ic)：

【化5】



30

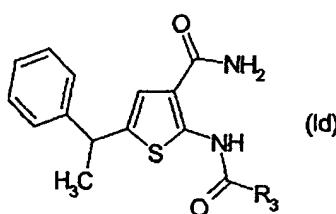
(式中、R₃は請求項10に定義された通りである)

によって表される3-アミノカルボニル-2-カルボキサミド-チオフェン誘導体。

【請求項16】

式(Id)：

【化6】



40

50

(5)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

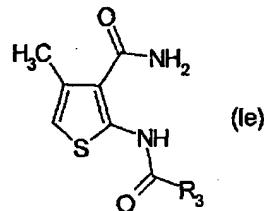
(式中、R₃は請求項10に定義された通りである)

によって表される8-アミノカルボニル-2-カルボキサミド-チオフェン誘導体。

【請求項17】

式(Ie)：

【化7】



10

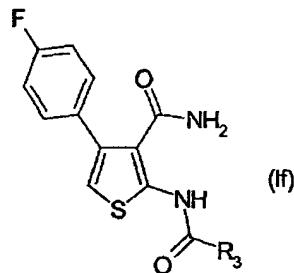
(式中、R₃は請求項10に定義された通りであるが、R₃は、n-アロビル、n-ブチル又は場合によって更に置換されたニトロフェニル以外である)

によって表される8-アミノカルボニル-2-カルボキサミド-チオフェン誘導体。

【請求項18】

式(If)：

【化8】



20

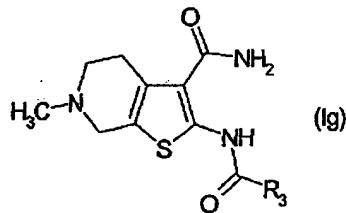
(式中、R₃は請求項10に定義された通りである)

によって表される8-アミノカルボニル-2-カルボキサミド-チオフェン誘導体。

【請求項19】

式(Ig)：

【化9】



30

40

(式中、R₃は請求項10に定義された通りであるが、R₃は、エトキシカルボニル、エトキシカルボニルメチル又はメチルカルボニルメチル以外である)

によって表される8-アミノカルボニル-2-カルボキサミド-チオフェン誘導体。

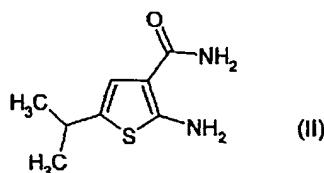
【請求項20】

下記の式(II)：

(6)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

【化1.0】



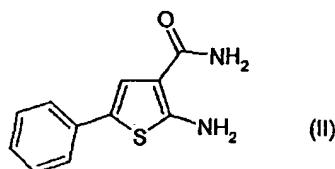
の2-アミノ-チオフェン誘導体を、表Ⅱに列挙したカルボン酸のいずれか1種と反応させることを含む方法によって得ることができる、いずれかの特定の3-アミノカルボニル-2-カルボキサミド-チオフェン。

10

【請求項2.1】

下記の式(Ⅱ)：

【化1.1】



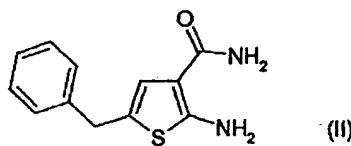
20

の2-アミノ-チオフェン誘導体を、酢酸、安息香酸又はチオフェン-2-カルボン酸以外の、表Ⅱに列挙したカルボン酸のいずれか1種と反応させることを含む方法によって得ることができる、いずれかの特定の3-アミノカルボニル-2-カルボキサミド-チオフェン。

【請求項2.2】

下記の式(Ⅱ)：

【化1.2】



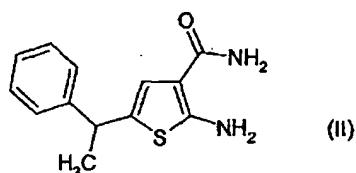
30

の2-アミノ-チオフェン誘導体を、表Ⅱのカルボン酸のいずれか1種と反応させることを含む方法によって得ることができる、いずれかの特定の3-アミノカルボニル-2-カルボキサミド-チオフェン。

【請求項2.3】

下記の式(Ⅱ)：

【化1.3】



40

の2-アミノ-チオフェン誘導体を、表Ⅱのカルボン酸のいずれか1種と反応させることを含む方法によって得ることができる、いずれかの特定の3-アミノカルボニル-2-カルボキサミド-チオフェン。

50

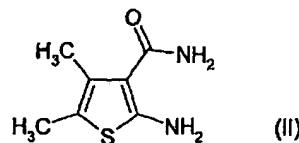
(7)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

【請求項 24】

下記の式(II) :

【化14】



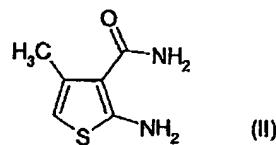
の2-アミノーチオフェン誘導体を、表IIのカルボン酸のいずれか1種と反応させることを含む方法によって得ることができる、いずれかの特定の3-アミノカルボニル-2-カルボキサミドーチオフェン。

10

【請求項 25】

下記の式(II) :

【化15】



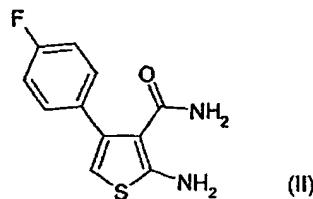
20

の2-アミノーチオフェン誘導体を、表IIのカルボン酸のいずれか1種と反応させることを含む方法によって得ることができる、いずれかの特定の3-アミノカルボニル-2-カルボキサミドーチオフェン。

【請求項 26】

下記の式(II) :

【化16】



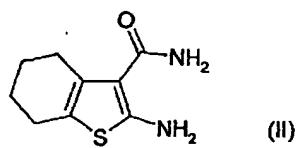
30

の2-アミノーチオフェン誘導体を、表IIのカルボン酸のいずれか1種と反応させることを含む方法によって得ることができる、いずれかの特定の3-アミノカルボニル-2-カルボキサミドーチオフェン。

【請求項 27】

下記の式(II) :

【化17】



40

の2-アミノーチオフェン誘導体を、表IIのカルボン酸のいずれか1種と反応させることを含む方法によって得ることができる、いずれかの特定の3-アミノカルボニル-2-カルボキサミドーチオフェン。

50

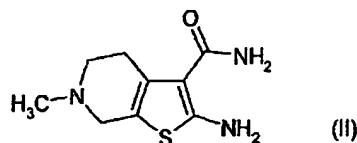
(8)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

【請求項 28】

下記の式(Ⅲ)：

【化18】



の2-アミノ-チオフェン誘導体を、表Ⅱのカルボン酸のいずれか1種と反応させることを含む方法によって得ることができる、いずれかの特定の3-アミノカルボニル-2-カルボキサミド-チオフェン。

10

【請求項 29】

下記の：

1) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]フェニルアセトアミド、

2) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]アセトアミド、

3) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]アロビオンアミド、

20

4) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]2-アブチニ酸アミド、

5) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]シアノアセトアミド、

6) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]シクロアロバンカルボキサミド、

7) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]イソブチルアミド、

8) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]3, 3-ジメチルアクリル酸アミド、

30

9) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]2-ケトブチルアミド、

10) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]N, N-ジメチルグリシンアミド、

11) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]3-クロロアロビオンアミド、

12) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]イミダゾール-4-カルボキサミド、

40

13) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]ビロール-2-カルボキサミド、

14) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]シクロペンタンカルボキサミド、

15) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]1-シアノシクロアロバンカルボキサミド、

16) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]N-アセチルグリシンアミド、

17) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]ビロール-3-カルボキサミド、

18) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]ベンズアミド、

50

(9)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

19) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]4-ピラゾールカルボキサミド、
 20) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]ピコリン酸アミド、
 21) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]ニコチン酸アミド、
 22) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]イソニコチン酸アミド、
 23) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]2-ピラジンカルボキサミド、
 24) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]1-メチルピロール-2-カルボキサミド、
 25) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]3-メチル-2-フロン酸アミド、
 26) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]5-メチルイソキサゾール-4-カルボキサミド、
 27) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]3-メチルイソキサゾール-4-カルボキサミド、
 28) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]チオフェン-2-カルボキサミド、
 29) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]チオフェン-3-カルボキサミド、
 30) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]d1-ピログルタミン酸アミド、
 31) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]1-(アミノカルボニル)-1-シクロアロパンカルボキサミド、
 32) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]オ-トルイル酸アミド、
 33) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]5-メチルイソキサゾール-3-カルボキサミド、
 34) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]m-トルイル酸アミド、
 35) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]3-アミノピラゾール-4-カルボキサミド、
 36) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]P-トルイル酸アミド、
 37) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]サリチル酸アミド、
 38) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]3-ヒドロキシベンズアミド、
 39) N-[3-カルバモイル-5-イソプロピル-チエン-2-イル]シクロペンチルアセトアミド、
 40) N-[3-カルバモイル-5-イソプロピル-チエン-2-イル]4-ヒドロキシベンズアミド、
 41) N-[3-カルバモイル-5-イソプロピル-チエン-2-イル]5-ノルボルネン-2-カルボキサミド、
 42) N-[3-カルバモイル-5-イソプロピル-チエン-2-イル]2-フルオロベンズアミド、
 43) N-[3-カルバモイル-5-イソプロピル-チエン-2-イル]2-イミダゾリドン-4-カルボキサミド、

10

20

30

40

50

(10)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

4 4) N - [3 - カルバモイル - 5 - イソプロピル - チエン - 2 - イル] 3 - フルオロペ
ンズアミド、

4 5) N - [3 - カルバモイル - 5 - イソプロピル - チエン - 2 - イル] N' - アセチル
- d l - アラニンアミド、

4 6) N - [3 - カルバモイル - 5 - イソプロピル - チエン - 2 - イル] 4 - フルオロペ
ンズアミド、

4 7) N - [3 - カルバモイル - 5 - イソプロピル - チエン - 2 - イル] 3 - ウレイドフ
ロピオンアミド、

4 8) N - [3 - カルバモイル - 5 - イソプロピル - チエン - 2 - イル] チオフェン - 2
- アセトアミド、

4 9) N - [3 - カルバモイル - 5 - イソプロピル - チエン - 2 - イル] チオフェン - 3
- アセトアミド、

5 0) N - [3 - カルバモイル - 5 - イソプロピル - チエン - 2 - イル] 3 - シクロペン
チルアロピオンアミド、

5 1) N - [3 - カルバモイル - 5 - イソプロピル - チエン - 2 - イル] シクロヘプタン
カルボキサミド、

5 2) N - [3 - カルバモイル - 5 - イソプロピル - チエン - 2 - イル] 2 , 2 - ジメチ
ルヘキサン酸アミド、

5 3) N - [3 - カルバモイル - 5 - イソプロピル - チエン - 2 - イル] α - (イソプロ
ピリデンアミノオキシ) アロピオンアミド、

5 4) N - [3 - カルバモイル - 5 - イソプロピル - チエン - 2 - イル] N , N - ジメチ
ルスクシンアミド酸アミド、

5 5) N - [3 - カルバモイル - 5 - イソプロピル - チエン - 2 - イル] ウロカニン酸ア
ミド、

5 6) N - [3 - カルバモイル - 5 - イソプロピル - チエン - 2 - イル] フェニルアロピ
オル酸アミド、

5 7) N - [3 - カルバモイル - 5 - イソプロピル - チエン - 2 - イル] 2 - メチルビラ
ジン - 5 - カルボキサミド、

5 8) N - [3 - カルバモイル - 5 - イソプロピル - チエン - 2 - イル] 3 - シアノベン
ズアミド、

5 9) N - [3 - カルバモイル - 5 - イソプロピル - チエン - 2 - イル] 4 - シアノベン
ズアミド、

6 0) N - [3 - カルバモイル - 5 - イソプロピル - チエン - 2 - イル] N - メチル - 1
- アロリン - 水和物、

6 1) N - [3 - カルバモイル - 5 - イソプロピル - チエン - 2 - イル] 桂皮酸アミド、

6 2) N - [3 - カルバモイル - 5 - イソプロピル - チエン - 2 - イル] 3 - (3 - ヒリ
ジル) アクリル酸アミド、

6 3) N - [3 - カルバモイル - 5 - イソプロピル - チエン - 2 - イル] 3 , 5 - ジメチ
ルイソキサゾール - 4 - カルボキサミド、

6 4) N - [3 - カルバモイル - 5 - イソプロピル - チエン - 2 - イル] 3 - (4 - ヒリ
ジル) アクリル酸アミド、

6 5) N - [3 - カルバモイル - 5 - イソプロピル - チエン - 2 - イル] 2 , 3 - ジメチ
ルベンズアミド、

6 6) N - [3 - カルバモイル - 5 - イソプロピル - チエン - 2 - イル] 2 , 4 - ジメチ
ルベンズアミド、

6 7) N - [3 - カルバモイル - 5 - イソプロピル - チエン - 2 - イル] 2 , 5 - ジメチ
ルベンズアミド、

6 8) N - [3 - カルバモイル - 5 - イソプロピル - チエン - 2 - イル] 2 , 6 - ジメチ
ルベンズアミド、

6 9) N - [3 - カルバモイル - 5 - イソプロピル - チエン - 2 - イル] 3 , 4 - ジメチ
50

10

20

30

40

(11)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

ルベンズアミド、

70) N-[3-カルバモイル-5-イソプロピル-チエン-2-イル] 3,5-ジメチルベンズアミド、

71) N-[3-カルバモイル-5-イソプロピル-チエン-2-イル] 2-フェニルプロピオンアミド、

72) N-[3-カルバモイル-5-イソプロピル-チエン-2-イル] 3-フェニルプロピオンアミド、

73) N-[3-カルバモイル-5-イソプロピル-チエン-2-イル] N-カルバミル- α -アミノ- α -ブチルアミド、

74) N-[3-カルバモイル-5-イソプロピル-チエン-2-イル] O-トリルアセトアミド、 10

75) N-[3-カルバモイル-5-イソプロピル-チエン-2-イル] m-トリルアセトアミド、

76) N-[3-カルバモイル-5-イソプロピル-チエン-2-イル] P-トリルアセトアミド、

77) N-[3-カルバモイル-5-イソプロピル-チエン-2-イル] 3-ヒリシンプロピオンアミド、

78) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] O-アニス酸アミド、

79) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] 3-メチルサリチル酸アミド、 20

80) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] 4-メチルサリチル酸アミド、

81) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] 5-メチルサリチル酸アミド、

82) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] 3-メトキシベンズアミド、

83) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] 3-ヒドロキシ-4-メチルベンズアミド、

84) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] P-アニス酸アミド 30

85) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] フェノキシアセトアミド、

86) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] 2-ヒドロキシフェニルアセトアミド、

87) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] 3-ヒドロキシフェニルアセトアミド、

88) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] 4-ヒドロキシフェニルアセトアミド、

89) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] α -マンデル酸アミド、 40

90) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] 3-ヒドロキシ-O-トルイル酸アミド、

91) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] α -フルオロフェニルアセトアミド、

92) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] 2-フルオロフェニルアセトアミド、

93) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] 3-フルオロフェニルアセトアミド、

94) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] 4-フルオロフェニ 50

(12)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

ルアセトアミド、

95) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] 3-(2-チエニル)アクリル酸アミド、

96) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] 3-(3-チエニル)アクリル酸アミド、

97) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] 3-(2-チエニル)アロパン酸アミド、

98) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] 2-クロロベンズアミド、

99) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] 3-クロロベンズアミド、 10

100) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] 4-クロロベンズアミド、

101) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] N-プロピルマレアミド酸アミド、

102) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] N'-アセチル-dl-アリルグリシンアミド、

103) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] N'-アセチル-dl-アロリンアミド、

104) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] 3-(1-ビペリジン)アロピオնアミド、 20

105) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] 2-クロロニコチン酸アミド、

106) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] 6-クロロニコチニン酸アミド、

107) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] N-(アセトアセチル)グリシンアミド、

108) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] N'-アセチル-dl-パリンアミド、

109) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] dl-アラニル-dl-アラニン、 80

110) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] インドール-6-カルボキサミド、

111) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] ベンゾフラン-2-カルボキサミド、

112) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] 1-フェニル-1-シクロプロパンカルボキサミド、

113) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] シクロヘプチルアセトアミド、

114) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] α-メチル桂皮酸アミド、 40

115) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] 2-アセチルベンズアミド、

116) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] 4-アセチルベンズアミド、

117) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] O-クマル酸アミド、

118) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] 3-ヒドロキシ桂皮酸アミド、

119) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] 4-ヒドロキシ桂 50

(18)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

皮酸アミド、

120) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] P-クマル酸アミド、

121) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] 4-イソアロヒルベンズアミド、

122) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] 2-(3,5-キシリル)アセトアミド、

123) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] フタルアミド酸アミド、

124) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] N-カルバモイルマレアミド酸アミド、 10

125) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] 3-ジメチルアミノベンズアミド、

126) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] 4-ジメチルアミノベンズアミド、

127) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] 2-ジメチルアミノベンズアミド、

128) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] N'-カルバミル-d1-ノルパリンアミド、

129) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] ピペロニル酸アミド、 20

130) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] N-カルバミル-d1-パリン、

131) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] α-フルオロ桂皮酸アミド、

132) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] 3-メトキシ-4-メチルベンズアミド、

133) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] インドール-2-カルボキサミド、

134) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] 4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルベンズアミド、 30

135) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] インドール-3-カルボキサミド、

136) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] ベンジルオキシアセトアミド、

137) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] インドール-5-カルボキサミド、

138) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] 4-ジメチルアミノブチルアミド、

139) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] インドール-4-カルボキサミド、 40

140) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] 3-メトキシサリチル酸アミド、

141) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] 4-メトキシサリチル酸アミド、

142) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] 5-メトキシサリチル酸アミド、

143) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] 5-ベンズイミダゾールカルボキサミド、

144) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] 3-ヒドロキシ- 50

(14)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

4-メトキシベンズアミド、
 145) N-[3-カルバモイル-5-ペンジル-チエン-2-イル] インダゾール-3-カルボキサミド、
 146) N-[3-カルバモイル-5-ペンジル-チエン-2-イル] バニリン酸アミド
 147) N-[3-カルバモイル-5-ペンジル-チエン-2-イル] 4-ヒドロキシフェノキシアセトアミド、
 148) N-[3-カルバモイル-5-ペンジル-チエン-2-イル] 6-メトキシサリチル酸アミド、
 149) N-[3-カルバモイル-5-ペンジル-チエン-2-イル] 4-イミダゾールアセトアミド、
 150) N-[3-カルバモイル-5-ペンジル-チエン-2-イル] N-(2-フロイル)グリシンアミド、
 151) N-[3-カルバモイル-5-ペンジル-チエン-2-イル] 6-カルボキシフリン、
 152) N-[3-カルバモイル-5-ペンジル-チエン-2-イル] β-マレイミドプロピオンアミド、
 153) N-[3-カルバモイル-5-ペンジル-チエン-2-イル] 8,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-2H-ピラン-6-カルボキサミド、
 154) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] 1-Aセチルビペリジン-4-カルボキサミド、
 155) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] 1-ナフト工酸アミド、
 156) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] 2-ナフト工酸アミド、
 157) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] 4-クロロサリチル酸アミド、
 158) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] 5-クロロサリチル酸アミド、
 159) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] 8-クロロ-4-ヒドロキシベンズアミド、
 160) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] 8-クロロサリチル酸アミド、
 161) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] N-Aセチルヒドロキシプロリン、
 162) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] キナルジン酸アミド、
 163) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] キノリン-8-カルボキサミド、
 164) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] キノリン-4-カルボキサミド、
 165) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] 1-イソキノリンカルボキサミド、
 166) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] キノリン-6-カルボキサミド、
 167) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] キノリン-8-カルボキサミド、
 168) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] 6-Aセトアミドヘキサン酸アミド、
 169) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] N 50

(15)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

・ -アセチル -d | -ロイシンアミド、
 170) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] N
 ・ , N' -ジ-メトロピル-1-アラニンアミド、
 171) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] N
 - α -アセチル-1-アスパラギンアミド、
 172) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] シ
 ンノリン-4-カルボキサミド、
 173) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] 2
 -キノキサリンカルボキサミド、
 174) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] 3 10
 -メチルインテン-2-カルボキサミド、
 175) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] 1
 -メチルインドール-2-カルボキサミド、
 176) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] 1
 -メチルインドール-3-カルボキサミド、
 177) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] イ
 ンダゾロン-4-カルボキサミド、
 178) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] 8
 -オキソ-1-インダンカルボキサミド、
 179) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] 1 20
 . 2. 3. 4 -テトラヒドロ-2-ナフト酸アミド、
 180) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] 2
 -インダニルアセトアミド、
 181) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] 1
 -メチル-4-イミダゾール-アセトアミド、
 182) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] ア
 レカイシンアミド、
 183) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] 8
 -ベンゾイルアロビオンアミド、
 184) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] 4 30
 -メトキシ桂皮酸アミド、
 185) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] 2
 -メトキシ桂皮酸アミド、
 186) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] ベ
 ンゾ [b] チオフェン-2-カルボキサミド、
 187) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] 2
 -イソアロピル-2-フェニルアセトアミド、
 188) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] N
 -アセチルアントラニル酸アミド、
 189) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] 4 40
 -アセトアミドベンズアミド、
 190) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] 馬
 尿酸アミド、
 191) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] 3
 -アセトアミドベンズアミド、
 192) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 3, 4-メチ
 レンジオキシフェニルアセトアミド、
 193) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] ニコチン尿酸
 アミド、
 194) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 4-イソプロ 50

(16)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

ボキシベンズアミド、
 195) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 3-(ジエチルアミノ)プロピオンアミド、
 196) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 2, 5-ジメトキシベンズアミド、
 197) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 2, 6-ジメトキシベンズアミド、
 198) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 3, 4-ジメトキシベンズアミド、
 199) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 3, 5-ジメトキシベンズアミド、
 200) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 2-メトキシフェノキシアセトアミド、
 201) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 1-チミンアセトアミド、
 202) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] インドール-3-アセトアミド、
 203) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 3-(2-テノイル)-プロピオンアミド、
 204) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 3-クロロ-4-メトキシベンズアミド、
 205) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 5-メチルインドール-2-カルボキサミド、
 206) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 5-クロロ-2-メトキシベンズアミド、
 207) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 1-(2-カルボキシフェニル)ビロール、
 208) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 4-(1-H-ビロール-1-イル)ベンズアミド、
 209) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 1-メチル-3-インドールアセトアミド、
 210) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 2-メチル-1-h-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド、
 211) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、
 212) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、
 213) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、
 214) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] クロモン-2-カルボキサミド、
 215) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 5-ヒドロキシインドール-2-カルボキサミド、
 216) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] クロモン-3-カルボキサミド、
 217) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 3-ヒドロキシ-2-キノキサリンカルボキサミド、
 218) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 1-フェニル-1-シクロベンタンカルボキサミド、
 219) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 2, 3-ジク

10
20
30
40
50

(17)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

□□ベンズアミド、
 220) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 2, 4-ジク
 □□ベンズアミド、
 221) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 2, 5-ジク
 □□ベンズアミド、
 222) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 2, 6-ジク
 □□ベンズアミド、
 223) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 3, 4-ジク
 □□ベンズアミド、
 224) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 3, 5-ジク 10
 □□ベンズアミド、
 225) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 4-オキソフ
 ェニルアミノ-2-ブテン酸アミド、
 226) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 4-(ジメチ
 ルアミノ)桂皮酸アミド、
 227) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] N'-クロロ
 アセチル-d1-2-アミノ-ヘーブチルアミド、
 228) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 3, 4-メチ
 レンジオキシ桂皮酸アミド、
 229) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 7-メトキシ 20
 ベンゾフラン-2-カルボキサミド、
 230) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 4-ベンゾイ
 ルアミド、
 231) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] ベンゾ[6]チオフ
 ェン-3-アセトアミド、
 232) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] N'-ベンゾイル-
 β-アラニンアミド、
 233) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] N'-アセチル-d
 1-フェニルグリシンアミド、
 234) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] N'-ベンゾイル- 30
 d1-アラニンアミド、
 235) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] N'-メチル馬尿酸
 アミド、
 236) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] ○-ヒドロキシ馬尿
 酸アミド、
 237) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] N'-(フラン-2
 -イル-アクリル)-グリシンアミド、
 238) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] (3, 5-ジメトキ
 シフェニル)アセトアミド、
 239) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] 3, 5-ジメトキシ 40
 -4-メチルベンズアミド、
 240) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] (2, 4-ジメトキ
 シフェニル)-アセトアミド、
 241) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] 5-(2-チエノイ
 ル)ブチルアミド、
 242) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] 4-(メチルスルホ
 ニル)ベンズアミド、
 243) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] フェニルスルホニル
 アセトアミド、
 244) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] 8-インドールブロ 50

(18)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

ピオンアミド、

245) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] 3-(メチルスルホニル) ベンズアミド、

246) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] 2-メチル-3-イソドールアセトアミド、

247) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] 2-(メチルスルホニル) ベンズアミド、

248) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] 4-スルホンアミドベンズアミド、

249) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] 5-メチル-1-フェニルピラゾール-4-カルボキサミド、 10

250) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] 5-メチル-3-フェニルイソキサゾール-4-カルボキサミド、

251) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] 2-ヒドロキシ-5-(1h-ピロール-1-イル) ベンズアミド、

252) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] 4-メチル-2-フェニル-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキサミド、

253) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] N'-アセチル-d1-フェニルグリシンアミド、

254) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] 2, 3-ジメトキシ桂皮酸アミド、 20

255) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] 2-ベンズイミダゾールアロピオンアミド、

256) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] 2, 5-ジメトキシ桂皮酸アミド、

257) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] 3, 4-ジメトキシ桂皮酸アミド、

258) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] 3, 5-ジメトキシ桂皮酸アミド、

259) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] 2, 4-ジメトキシ桂皮酸アミド、 30

260) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] 8-(3, 4-ジメトキシフェニル) アロピオンアミド、

261) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] 9-フルオレンカルボキサミド、

262) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] 6-クロロ(2H)-1-ベンゾピラン-3-カルボキサミド、

263) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] ε-マレイミドカプロン酸アミド、

264) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] 5-メトキシインドール-2-カルボキサミド、 40

265) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] 2, 3, 4-トリメトキシベンズアミド、

266) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] 5-ヒドロキシインドール-3-アセトアミド、

267) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] 2, 4, 5-トリメトキシベンズアミド、

268) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-イル] 3, 4, 5-トリメトキシベンズアミド、

269) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[50

(19)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

2, 3-c] ピリジン-2-イル] 2, 4, 6-トリメトキシベンズアミド、
 270) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[
 2, 3-c] ピリジン-2-イル] 3-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサ
 ミド、
 271) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[
 2, 3-c] ピリジン-2-イル] 3-(フェニルスルホニル)プロピオンアミド、
 272) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[
 2, 3-c] ピリジン-2-イル] 4-トルエンスルホニルアセトアミド、
 273) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[
 2, 3-c] ピリジン-2-イル] 4-メチルスルホニルフェニルアセトアミド、
 274) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[
 2, 3-c] ピリジン-2-イル] 5-フルオロインドール-3-アセトアミド、
 275) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[
 2, 3-c] ピリジン-2-イル] 3-フタルイミド-プロピオンアミド、
 276) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[
 2, 3-c] ピリジン-2-イル] 5-メトキシ-2-メチル-3-インドールアセトア
 ミド、
 277) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[
 2, 3-c] ピリジン-2-イル] 5-メトキシ-1-インダノン-3-アセトアミド、
 278) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[
 2, 3-c] ピリジン-2-イル] 5-(4-クロロフェニル)-2-フルオロ酸アミド、
 279) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[
 2, 3-c] ピリジン-2-イル] 6-クロロキヌレン酸アミド、
 280) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[
 2, 3-c] ピリジン-2-イル] N-(4-クロロフェニル)マレアミド酸アミド、
 281) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[
 2, 3-c] ピリジン-2-イル] N'-P-トシリグリシンアミド、
 282) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[
 2, 3-c] ピリジン-2-イル] 5-クロロインドール-2-カルボキサミド、
 283) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[
 2, 3-c] ピリジン-2-イル] N-(1-ナフチル)マレアミド酸アミド、
 284) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[
 2, 3-c] ピリジン-2-イル] 3-ヨードベンズアミド、
 285) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[
 2, 3-c] ピリジン-2-イル] 4-ヨードベンズアミド、
 286) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[
 2, 3-c] ピリジン-2-イル] N-m-トリルフルタルアミド酸アミド、
 287) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[
 2, 3-c] ピリジン-2-イル] N'-アセチル-d1-ヒスチジン、
 288) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[
 2, 3-c] ピリジン-2-イル] 3-アセトアミノ-6-プロモベンズアミド、
 289) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[
 2, 3-c] ピリジン-2-イル] 2-アセトアミド-5-プロモベンズアミド、
 290) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[
 2, 3-c] ピリジン-2-イル] 2-ヨードフェニルアセトアミド、
 291) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[
 2, 3-c] ピリジン-2-イル] 4-ヨードフェニルアセトアミド、
 292) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[
 2, 3-c] ピリジン-2-イル] 8-(3-カルボキサミドアロビル)-1, 3-ジメ
 テルキサンチン、

10

20

80

40

50

(20)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

293) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[
2, 3-c]ピリジン-2-イル]7-プロモキヌレン酸アミド、
294) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[
2, 3-c]ピリジン-2-イル]N'-ペンソイル-d1-フェニルアラニンアミド、
295) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[
2, 3-c]ピリジン-2-イル]インドール-3-ブチルアミド、
296) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[
2, 3-c]ピリジン-2-イル]4-クロロインドール-3-アセトアミド、
297) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[
2, 3-c]ピリジン-2-イル]d1-デスチオビオチン、
298) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[
2, 3-c]ピリジン-2-イル]4, 6-ジクロロインドール-2-カルボキサミド、
299) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[
2, 3-c]ピリジン-2-イル]N'-ペンソイルヒスチジンアミド、

からなる群から選択された、場合によって薬学的に許容される塩の形である、請求項10
記載の式(I)の化合物。

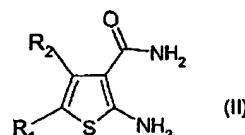
【請求項30】

請求項10記載の2-アミノカルボニル-2-カルボキサミド-チオフェン又はその薬学
的に許容される塩の製造方法であって、式(III)：

【化19】

10

20



(式中、R₁及びR₂は、請求項10で定義された通りである)
の化合物を、式(III)

R₃-COX (III)

(式中、R₃は、請求項10で定義された通りであり、そしてXは、ヒドロキシ又は適切
な離脱基である)

の化合物と反応させること、および所望により、式(I)の2-アミノカルボニル-3-
カルボキサミド-チオフェン誘導体を、式(I)の別のこののような誘導体に及び/又はそれ
らの塩に転化することを含む方法。

【請求項31】

式(III)中のX離脱基がハロゲン原子である、請求項30記載の方法。

【請求項32】

Xがヒドロキシ、塩素又は臭素である、請求項30記載の方法。

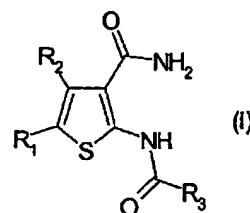
【請求項33】

式(I)：

【化20】

30

40



[式中、R₁及びR₂は、お互いから独立に、水素、ハロゲン又は場合によって置換され
50

(21)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

た、アリール、直鎖若しくは分枝鎖C₁～C₈アルキル若しくはアリールC₁～C₈アルキルから選択された基であるか、又は、R₁及びR₂は、それらが結合されているチオフェン結合と一緒にになって、-(CH₂)_m-(NR₄)_n-(CH₂)_p-基(式中、m及びpは、それぞれ独立に、1から3の整数であり、nは0又は1であり、そしてm+n+pは3から5の整数であり、R₄は、水素又は場合によって置換された直鎖若しくは分枝鎖C₁～C₈アルキル基である)を形成し、

R₃は、場合によって更に置換された。

i) 直鎖又は分枝鎖のC₁～C₈アルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈アルキニル又はC₂～C₈アルキルカルボニル、

ii) アリール、

10

iii) 3から7員の炭素環、

iv) 窒素、酸素及び硫黄から選択された1から3個のヘテロ原子を有する5から7員の複素環

から選択された基である】

の3-アミノカルボニル-2-カルボキサミド-チオフェン誘導体又はその薬学的に許容される塩から選択された、2種以上の化合物のライプラリー。

【請求項34】

有効量の請求項10に定義された通りの式(I)の3-アミノカルボニル-2-カルボキサミド-チオフェン並びに少なくとも1種の薬学的に許容される賦形剤、担体又は希釈剤を含有する医薬組成物。

20

【請求項35】

更に、抗癌治療における同時、分離又は逐次使用のための併用製剤として、1種以上の化学療法剤を含む、請求項34記載の医薬組成物。

【請求項36】

抗癌治療における同時、分離又は逐次使用のための併用製剤として、請求項10記載の化合物又は請求項34に定義されたその医薬組成物及び1種以上の化学療法剤を含む、製品又はキット。

【請求項37】

葉剤として使用するための、請求項10に定義された式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩。

30

【請求項38】

変化したプロテインキナーゼ活性によって起こる及び/又はこれに付随する疾患を治療するための葉剤の製造における、請求項10に定義された式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項39】

腫瘍を治療するための請求項38記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、キナーゼ阻害葉として活性のチオフェン誘導体に関し、更に特に、本発明は、3-アミノカルボニル-2-カルボキサミド-チオフェン誘導体、その製造方法、それを含有する医薬組成物及び特に無調節(disequulated)プロテインキナーゼに関連する疾患の治療における、治療葉としてのその使用に関する。

40

【0002】

プロテインキナーゼ(PK)の機能不全化は、多数の疾患の特徴である。ヒト癌に含まれる発癌遺伝子及び癌原遺伝子の大部分は、PKをコード化する。PKの増強された活性は、また、良性前立腺肥大、家族性腺腫症、ポリーフ症、神経線維腫症、乾燥症、アテローム硬化症に付随する血管平滑筋細胞増殖、肺線維症、関節炎系球体腎炎並びに手術後狭窄症及び再狭窄症のような、多数の非悪性疾患にも関係がある。

【0003】

PKは、また、炎症性状態並びにウイルス及び寄生虫の増殖にも関係がある。PKは、ま

50

(22)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

た、神経変性障害の病原及び発達に於いて重要な役割を演じる。

【0004】

PK機能不全化又は無調節に対する一般的な参考文献のために、例えば、Current Opinion in Chemical Biology、1999年、第3巻、第459-465頁を参照されたい。

【0005】

本発明の目的は、無調節プロテインキナーゼ活性によって起こる及び／又はこれに付随する疾患のホストに対する薬剤として、治療に於いて有用である化合物を提供することである。

【0006】

他の目的は、多様なプロテインキナーゼ阻害活性が付与された化合物を提供することである。

【0007】

本発明者らは、幾つかの3-アミノカルボニル-2-カルボキサミドーチオフェン誘導体が、多様なプロテインキナーゼ阻害活性を付与されており、これにより無調節プロテインキナーゼに付随する疾患の処置における治療で有用であることを見出した。

【0008】

更に特に、本発明の3-アミノカルボニル-2-カルボキサミドーチオフェン誘導体は、これらに限定されないが、乳房、結腸、腎臓、肝臓、肺（小細胞肺癌を含む）、食道、胆嚢、卵巣、臍、胃、一部、甲状腺、前立腺及び皮膚（平上皮細胞癌を含む）のような癌；白血病、急性リンパ球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、ヘフラー細胞リンパ腫及びハーキット・リンパ腫を含むリンパ系統の造血腫瘍；急性及び慢性骨髓性白血病、骨髓形成異常症候群及び前骨髓球性白血病を含む骨髄系統の造血腫瘍；線維肉腫及び横紋筋肉腫を含む間葉起源の腫瘍；星状細胞腫、神經芽細胞腫、神經腫及びシュワン細胞腫を含む中枢及び末梢神經系の腫瘍；黒色腫、精上皮腫、奇形癌、骨肉腫、色素性乾皮症、角化アカントーマ、甲状腺小胞癌及びカボジ肉腫を含むその他の腫瘍を含む、種々の癌の治療で有用である。

【0009】

細胞増殖の調節におけるPKの重要な役割のために、これらの3-アミノカルボニル-2-カルボキサミドーチオフェン誘導体は、また、例えば、良性前立腺肥大、家族性腺腫症、ポリープ症、神經線維腫症、乾燥症、アテローム硬化症に付随する血管平滑細胞増殖、肺線維症、関節炎系球体腎炎並びに手術後狭窄症及び再狭窄症のような種々の細胞増殖異常症の治療で有用である。

【0010】

本発明の化合物は、cdk5がタウ蛋白質のリン酸化に含まれるという事実（J. Bio Chem.、第117巻、第741-749頁、1995年）によって示唆されるように、アルツハイマー病の治療で有用であり得る。

【0011】

本発明の化合物は、アボトーシスのモジュレーターとして、また、癌、ウイルス感染、HIV感染個体におけるAIDS発達の予防、自己免疫疾患及び神經変性異常症の治療で有用であり得る。

【0012】

本発明の化合物は、また、腫瘍起因性血管形成及び転移を阻害する際に有用であり得る。

【0013】

本発明の化合物は、サイクリン依存性キナーゼ（cdk）阻害薬として、また、例えば、異なるイソ型のプロテインキナーゼC、Met、PAK-4、PAK-5、区C-1、STLK-2、DDR-2、オーロラ（Aurora）1、オーロラ2、Bub-1、PLK、Chk1、Chk2、HER₂、raf1、MEK1、MAPK、EGF-R、PDGF-R、FGF-R、IGF-R、VEGF-R、PI3K、wee1キナーゼ、S

10

20

30

40

50

(28)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

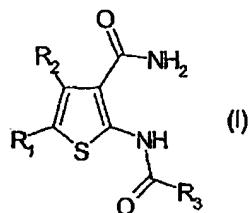
rc、*Ab1*、*Akt*、*ILK*、*MK-2*、*IKK-2*、*Cdc7*、*Nek*のような他のアロテインキナーゼの阻害薬として有用であり、それで他のアロテインキナーゼに付随する疾患の治療で有効である。

【0014】

従って、本発明は、変化したアロテインキナーゼ活性によって起こる及び／又はこれに付随する疾患の治疗方法であって、それが必要な乳動物に、有効量の式(I)：

【0015】

【化21】



10

[式中、R₁ 及び R₂ は、お互いから独立に、水素、ハロケン又は場合によって置換された、アリール、直鎖若しくは分枝鎖 C₁ ~ C₆ アルキル若しくはアリール C₁ ~ C₆ アルキルから選択された基であるか、又は、R₁ 及び R₂ は、それらが結合されているチオフェン結合と一緒にになって、-(CH₂)_m-(NR₄)_n-(CH₂)_p-基（式中、m 及び p は、それぞれ独立に、1 から 3 の整数であり、n は 0 又は 1 であり、そして m+n+p は 3 から 5 の整数であり、R₄ は、水素又は場合によって置換された直鎖若しくは分枝鎖 C₁ ~ C₆ アルキル基である）を形成し、

20

R₃ は、場合によって更に置換された。

i) 直鎖又は分枝鎖の C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル又は C₂ ~ C₆ アルキルカルボニル、

30

ii) アリール、

iii) 3 から 7 員の炭素環、

iv) 窒素、酸素及び硫黄から選択された 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 から 7 員の複素環

から選択された基である]

によって表される 3-アミノカルボニル-2-カルボキサミドーチオフェン誘導体又はその薬学的に許容される塩を投薬することによる方法を提供する。

【0016】

上記の方法の好ましい態様に於いて、変化したアロテインキナーゼ活性によって起こる及び／又はこれに付随する疾患は、癌、細胞増殖異常症、アルツハイマー病、ウイルス感染、自己免疫疾患及び神経変性異常症からなる群から選択される。

40

【0017】

治療することができる癌の特別の種類には、癌、平上皮細胞癌、骨髄系統又はリンパ系統の造血腫瘍、間葉起源の腫瘍、中枢及び末梢神経系の腫瘍、黒色腫、精上皮腫瘍、奇形癌、骨肉腫、色素性乾皮症、角化アカントーマ、甲状腺小胞癌及びカボジ肉腫が含まれる。

【0018】

上記の方法の他の好ましい態様に於いて、細胞増殖異常症は、良性前立腺肥大、家族性腺腫症、ポリープ症、神経線維腫症、乾燥症、アテローム硬化症に付随する血管平滑筋細胞増殖、肺線維症、関節炎系球体腎炎並びに手術後狭窄症及び再狭窄症からなる群から選択される。

【0019】

更に、本発明の方法は、腫瘍起因性血管形成及び転移阻害を提供することができる。

【0020】

幾つかの 3-アミノカルボニル-2-カルボキサミドーチオフェン誘導体は、主として除

50

(24)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

草剤又は合成中間体として、そして僅かにのみ治療薬として、特に抗炎症薬として、当該技術分野で知られている。

【0021】

例えば、一般的参考のために、ケミカル・アストラクツC. A. 第108巻(1988年) : 112882; 第85巻(1976年) : 128697; 第112巻(1990年) : 118758; DE-A-第4039734号及びFR-A-第2035767号を参照されたい。

【0022】

カデュス・ファーマシューティカル社(Cadus Pharmaceutical Co.)の名称での国際特許出願WO第98/54116号には、抗腫活性を有するチオフェン誘導体が開示されている。

10

【0023】

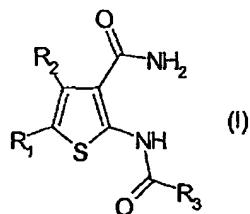
ファイサー・プロダクツ社(Pfizer Products Inc.)の名称での国際特許出願WO第00/71582号には、とりわけ、抗癌剤としてのウレイドーチオフェンであるチオフェン誘導体が開示されている。

【0024】

それで、本発明は、式(I) :

【0025】

【化2.2】



20

[式中、R₁及びR₂は、お互いに独立に、水素、ハロゲン又は場合によって置換された、アリール、直鎖若しくは分枝鎖C₁～C₆アルキル若しくはアリールC₁～C₆アルキルから選択された基であるが、又は、R₁及びR₂は、それらが結合されているチオフェン結合と一緒にになって、-(CH₂)_m-(NR₄)_n-(CH₂)_p-基(式中、m及びpは、それぞれ独立に、1から3の整数であり、nは0又は1であり、そしてm+n+pは3から5の整数であり、R₄は、水素又は場合によって置換された直鎖若しくは分枝鎖C₁～C₆アルキル基である)を形成し、

30

R₃は、場合によって更に置換された。

i) 直鎖又は分枝鎖のC₁～C₈アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル又はC₂～C₆アルキルカルボニル、

ii) アリール、

iii) 3から7員の炭素環、

iv) 窒素、酸素及び硫黄から選択された1から3個のヘテロ原子を有する5から7員の複素環

40

から選択された基である]

によって表される3-アミノカルボニル-2-カルボキサミドーチオフェン誘導体又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0026】

本発明の目的物である、式(I)の化合物は、非対称炭素原子を有していてよく、それアセミ混合物として又は個々の光学異性体として存在していてよい。

【0027】

従って、式(I)の化合物の全ての可能な異性体及びそれらの混合物並びに代謝物及び薬物的に許容される生物前駆体(他の場合に、アロドラッグと呼ばれる)の両方並びにそれ

50

(25)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

を含む措置の治療方法も、本発明の範囲内である。

【0028】

本明細書で使用されるとき、他の方法で特定しない限り、用語「八口ケン原子」によって、本発明者等は、塩素、臭素、フッ素又はヨウ素原子を意図する。

【0029】

用語「直鎖又は分枝鎖C₁～C₈アルキル」によって、本発明者等は、例えば、メチル、エチル、n-アロヒル、イソアロヒル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-eトセ-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル等々のような基を意図する。

【0030】

用語「直鎖又は分枝鎖C₂～C₆アルケニル基又はC₂～C₆アルキニル基」によって、本発明者等は、例えば、ビニル、アリル、イソアロペニル、1-、2-又は3-アテニル、イソアチレニル、エチニル、1-又は2-アロビニル、ブチリル等々を意図する。

【0031】

用語「3から7員の炭素環」によって、本発明者等は、例えば、シクロアロヒル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロヘキテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル又はシクロヘアリルのような飽和又は部分的に不飽和のシクロアルキル基並びに架橋シクロアルキル基、例えば、ノルボルネンを意図する。

【0032】

用語「アリール」（そのまま又はアリールアルキル基として）によって、本発明者等は、モノマー、ビー又はポリーの、1から4個の環単位を有する炭素環式炭化水素並びに複素環式炭化水素又は単結合によってお互いに対して縮合若しくは結合されたもの（炭素環式環又は複素環式環の少なくとも1個は芳香族である）を意図する。

【0033】

アリール基の限定されない例は、例えば、フェニル、インダニル、ビフェニル、α-又はβ-ナフチル、フルオレンル、9, 10-ジヒドロアントラセニル、ビリジル、ビラジニル、ビリミジニル、ビリダジニル、インドリル、イミダゾリル、イミダゾビリジル、1, 2-メチレンジオキシフェニル、チアゾリル、イソチアゾリル、ビロリル、ビロリル-フェニル、フリル、フェニル-フリル、ベンゾテトラヒドロフラニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ビラゾリル、クロメニル、チエニル、ベンゾチエニル、イソインドリニル、ベンゾイミダゾリル、テトラゾリル、テトラゾリルフェニル、ビロリジニル-テトラゾリル、イソインドリニル-フェニル、キノリニル、イソキノリニル、2, 6-ジフェニル-ビリジル、キノキサリニル、ビラジニル、フェニル-キノリニル、ベンゾフラサニル、1, 2, 3-トリアゾリル、1-フェニル-1, 2, 3-トリアゾリル等々である。

10

20

30

【0034】

用語「5から7員の複素環」（ここではアリール基とも呼ばれる芳香族複素環を包含する）によって、本発明者等は、更に、飽和又は部分的に不飽和の5から7員の炭素環（但し1個又は2個以上の炭素原子が、窒素、酸素及び硫黄のようなヘテロ原子によって置き換えられている）を意図する。

【0035】

任意にベンゾ縮合されているか又は更に置換されている、5から7員の複素環の例は、1, 3-ジオキソラン、ビラン、ビロリジン、ビロリン、イミダゾリジン、ビラゾリジン、ビラゾリン、ビベリジン、ビベラジン、モルホリン、テトラヒドロフラン、アザビシクロノナン等々である。

40

【0036】

R₁、R₂及びR₃置換基に与えられた上記意味に従って、上記の基の何れも、更に任意に、遊離位置の全てに於いて、八口ケン、ニトロ、オキソ基(=O)、カルボキシ、シアノ、アルキル、過フッ素化アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アミノ基並びに例えば、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ウレイド、アルキルウレイド又はアリールウレイド；例

50

(26)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

えは、ホルミルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルケニルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノのようなカルボニルアミノ基及びその誘導体；例えば、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、シクロアルケニルオキシ又はアルキリデンアミノオキシのようなヒドロキシ基及びその誘導体；例えば、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニルのようなカルボニル基及びその誘導体；アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アリールスルホニルオキシ、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル又はジアルキルアミノスルホニルのような硫化誘導体から選択された1個又は2個以上の基、例えば、1から6個の基によって置換されていてよい。統いて、適切なときにはいつひも、上記置換基のそれぞれは、1個又は2個以上の上記の置換基によって更に置換されていてよい。

10

【0037】

式(I)の化合物の薬学的に許容される塩は、無機酸又は有機酸、例えば、硝酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、過塩素酸、リン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、乳酸、シュウ酸、マロン酸、リンゴ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、イセチオン酸及びサリチル酸との酸付加塩並びに無機塩基又は有機塩基、例えば、アルカリ又はアルカリ土類金属、特に、ナトリウム、カリウム、カルシウム又はマグネシウム水酸化物、炭酸塩又は重炭酸塩、非環式又は環式アミン、好ましくはメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン又はピペリジンとの塩である。

20

【0038】

式(I)の本発明の好ましい化合物は、R₁及びR₂が、それぞれ独立に、水素、C₁～C₄アルキル又は場合によって置換されたアリール若しくはアリールC₁～C₄アルキル基から選択され、そしてR₃が前記報告された意味を有する化合物である。

【0039】

また、R₁及びR₂が共に、-(CH₂)_m-(NR₄)_n-(CH₂)_p-基を形成し、nが0又は1であり、存在する場合R₄がC₁～C₄アルキル基、好ましくはメチルであり、m+n+pが4であり、そしてR₃が前記報告された意味を有する、式(I)の化合物も好ましい。

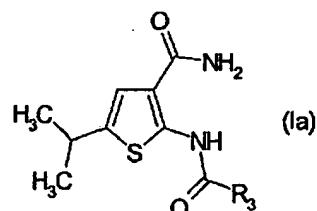
30

【0040】

式(I)の上記の化合物の内、下記の式(Ia)：

【0041】

【化28】



40

(式中、R₃は前記定義された通りである)

の、R₁がイソプロピルであり、そしてR₂が水素であるものが特に好ましい。

【0042】

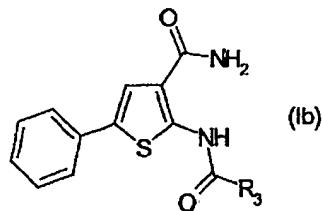
式(I)の好ましい化合物の他の種類は、下記の式(Ib)：

【0043】

【化24】

(27)

JP 2004 501146 A 2004.1.15



(式中、R₃は前記定義された通りであるが、R₃は、メチル、フェニル、2-カルボキシエチル、2-チエニル、2-フリル、ピロリジン-1-イル-メチル又はピペリジル-1-イル-メチル以外である) 10

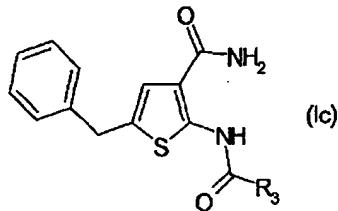
の、R₁がフェニルであり、そしてR₂が水素であるものである。

【0044】

式(I)の好ましい化合物の他の種類は、下記の式(Ic)：

【0045】

【化25】



20

(式中、R₃は前記定義された通りである)

の、R₁がフェニルメチルであり、そしてR₂が水素であるものである。

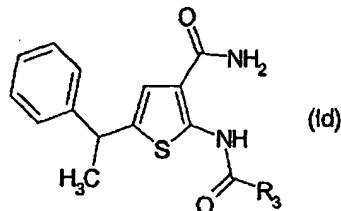
【0046】

式(I)の好ましい化合物の他の種類は、下記の式(Id)：

【0047】

【化26】

30



(式中、R₃は前記定義された通りである)

の、R₁が1-フェニル-エチルであり、そしてR₂が水素であるものである。 40

【0048】

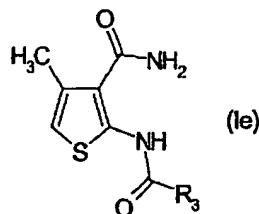
式(I)の好ましい化合物の他の種類は、下記の式(Ie)：

【0049】

【化27】

(28)

JP 2004 501146 A 2004.1.15



(式中、R₃は前記定義された通りであるが、R₃は、n-アロヒル、n-アブチル又は場合によって更に置換されたニトロフェニル以外である)
の、R₁が水素であり、そしてR₂がメチルであるものである。

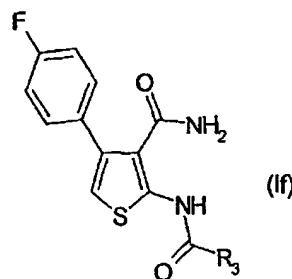
10

【0050】

式(I)の好みしい化合物の他の種類は、下記の式(I f)：

【0051】

【化28】



20

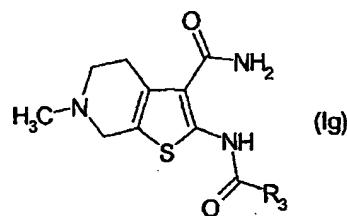
(式中、R₃は前記定義された通りである)の、R₁が水素であり、そしてR₂が4-フルオロフェニルであるものである。

【0052】

式(I)の好みしい化合物の他の種類は、下記の式(I g)：

【0053】

【化29】



30

(式中、R₃は前記定義された通りであるが、R₃は、エトキシカルボニル、エトキシカルボニルメチル又はメチルカルボニルメチル以外である)の、R₁及びR₂が共に、-(CH₂)_m-(NR₄)_n-(CH₂)_p-基(式中、mは2であり、n及びpは共に1であり、R₄はメチルである)を形成するものである。

【0054】

R₃がメチル又はフェニルである式(I b)の上記の化合物は、J. Chem. Soc.、Perkins Trans. 1 (1987年)、第7巻、第1457-63頁に、合成中間体として開示されており、R₃が2-カルボキシエチルである式(I b)の化合物は、ケミカル・アブストラクツC. A. 第113巻(1990年)：40617に、合成中間体として報告されており、R₃が、2-チエニル、2-フリル、ピロリジン-1-イール-メチル又はピペリジル-1-イル-メチルである式(I b)の化合物は、全て市販の

40

50

(29)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

化合物として既知である。

【0055】

R₃ がn-アロヒル又はn-アブチルである式(Ie)の上記の化合物は、大正製薬株式会社による国際特許出願WO第93/03040号に開示されており、R₃ が場合によって更に置換されたニトロフェニル基である式(Ie)の化合物は、ケミカル・アストラクツC. A. 第125巻(1996年): 168012に、合成中間体として開示されている。

【0056】

R₃ が、エトキシカルボニル(-COOEt)、エトキシカルボニルメチル(-CH₂-COOEt)又はメチルカルボニルメチル(-CH₂-CO-CH₃)である式(If)の上記の化合物は、ケミカル・アストラクツC. A. 第112巻(1990年): 216410に報告されているように、化学中間体として既知である。

10

【0057】

本発明の好ましい化合物の全ては、薬学的に許容される塩、例えば、臭化水素酸塩又は塩酸塩の形で適しているときはいつでも、ここで、方法限定生成物として、即ち、例えば、定義された方法により得ることができる式(I)の生成物として、便利に示され、定義される。

【0058】

更に特に、本発明の特別の好ましい化合物(I)は、例えば、コンピナトリアルケミストリー技術により、表Iに記載したような式(II)のアミノ-チオフェン誘導体のそれと、表IIに記載したような式R₃-COOH(III)のカルボン酸誘導体の何れか1種との反応により得ることができる化合物である。

20

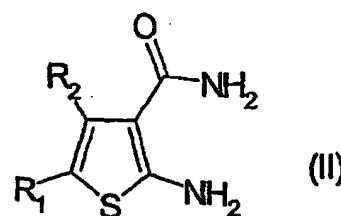
【0059】

【表1】

(30)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

表 I
式 (II) のアミノーチオフェン誘導体



R_1	R_2
イソアロヒル	水素
フェニル	水素
フェニルメチル	水素
1-フェニルエチル	水素
メチル	メチル
水素	メチル
水素	4-フルオロフェニル
$-(CH_2)_4-$	
$-CH_2N(CH_3)-(CH_2)_2-$	

10

20

30

【0060】

【表 2】

(31)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

表 II

式 $R_3\text{-COOH}$ (III) のカルボン酸誘導体

番号	$R_3\text{-COOH}$	番号	$R_3\text{-COOH}$
1.	酢酸	5.	シクロアロパノンカルボン酸
2.	アピロオル酸	6.	イソ酪酸
3.	2-フチノ酸	7.	3,3-ジメチルアクリル酸
4.	ジノ酢酸	8.	2-ケト酪酸
9.	N,N-ジメチルグリシン	45.	ウロカニン酸
10.	3-クロロアロピロオル酸	46.	2-メチルピロジン-5-カルボン酸
11.	ピロール-2-カルボン酸	47.	5-ノルボルネン-2-カルボン酸
12.	1-シアノシクロアロパノンカルボン酸	48.	2-フルオロ安息香酸
13.	ピロール-3-カルボン酸	49.	3-フルオロ安息香酸
14.	4-ヒドロキノールカルボン酸	50.	4-フルオロ安息香酸
15.	イミダゾール-4-カルボン酸	51.	3,5-ジメチルイソキサゾール-4-カルボン酸
16.	シクロヘンタンカルボン酸	52.	チオフェン-2-酢酸
17.	N-アセチルグリシン	53.	チオフェン-3-酢酸
18.	安息香酸	54.	3-シクロヘンチルアロピロオル酸
19.	ピコリノ酸	55.	シクロヘンタンカルボン酸
20.	ニコチン酸	56.	2,2-ジメチルヘキサン酸
21.	イソニコチン酸	57.	α -(イソアロピロリドンアミノオキシ)アロピロオル酸
22.	2-ヒドロジンカルボン酸	58.	N,N-ジメチルスクシニアミド酸
23.	1-メチルピロール-2-カルボン酸	59.	フェニルアロピロオル酸
24.	3-メチル-2-フロ酸	60.	N-カルバミル-DL- α -アミノ-N-酪酸
25.	5-メチルイソキサゾール-4-カルボン酸	61.	3-シアノ安息香酸
26.	3-メチルイソキサゾール-4-カルボン酸	62.	4-シアノ安息香酸
27.	5-メチルイソキサゾール-3-カルボン酸	63.	N-メチル-L-アロリソ-水和物
28.	3-アミドヒドロキノール-4-カルボン酸	64.	トランス-桂皮酸
29.	チオフェン-2-カルボン酸	65.	3-(3-ヒドロキシ)アクリル酸
30.	チオフェン-3-カルボン酸	66.	3-(4-ヒドロキシ)アクリル酸
31.	シクロヘンチル酢酸	67.	2,3-ジメル安息香酸
32.	DL-ヒドログルタミン酸	68.	2,4-ジメル安息香酸
33.	1-(アミノカルボニル)-1-シクロアロパノンカルボン酸	69.	2,5-ジメル安息香酸
34.	N-ME-PRO-OH	70.	2,6-ジメル安息香酸
35.	2-イミダゾリドン-4-カルボン酸	71.	3,4-ジメル安息香酸
36.	N-アセチル-DL-アラニン	72.	3,5-ジメル安息香酸
37.	3-ウレートアロピロオル酸	73.	2-フェノアロピロオル酸
38.	O-トルイル酸	74.	ヒドロ桂皮酸
39.	m-トルイル酸	75.	O-トリル酢酸
40.	p-トルイル酸	76.	m-トリル酢酸

10

20

30

40

(82)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

41.	フェニル酢酸	77.	p-トリル酢酸
42.	サリチル酸	78.	3-ヒドロキシ-2-カルボン酸
43.	3-ヒドロキシ安息香酸	79.	o-アニス酸
44.	4-ヒドロキシ安息香酸	80.	3-メチルサリチル酸
81.	4-メチルサリチル酸	117.	イントール-5-カルボン酸
82.	5-メチルサリチル酸	118.	イントール-4-カルボン酸
83.	3-メタキシ安息香酸	119.	イントール-6-カルボン酸
84.	3-ヒドロキシ-4-メチル安息香酸	120.	ベンゾフラン-2-カルボン酸
85.	p-アニス酸	121.	5-ヘンズペミタゾールカルボン酸
86.	フェノキシ酢酸	122.	イントール-3-カルボン酸
87.	2-ヒドロキシフェニル酢酸	123.	1-フェニル-1-シクロプロパンカルボン酸
88.	3-ヒドロキシフェニル酢酸	124.	α -メチル桂皮酸
89.	4-ヒドロキシフェニル酢酸	125.	4-イミダゾール酢酸塩酸塩
90.	DL-マンデル酸	126.	6-カルボキシルプロリン
91.	3-ヒドロキシ-o-トルイ酸	127.	2-アセチル安息香酸
92.	α -フルオロフェニル酢酸	128.	4-アセチル安息香酸
93.	2-フルオロフェニル酢酸	129.	o-クマ酸
94.	3-フルオロフェニル酢酸	130.	3-ヒドロキシ桂皮酸
95.	4-フルオロフェニル酢酸	131.	4-ヒドロキシ桂皮酸
96.	3-(2-チエニル)アクリル酸	132.	p-クマ酸
97.	3-(3-チエニル)アクリル酸	133.	4-イソプロピル安息香酸
98.	3-(2-チエニル)アロパン酸	134.	2-(3,5-キシリル)酢酸
99.	シクロヘプタル酢酸	135.	フタルアミド酸
100.	2-クロロ安息香酸	136.	3-ジメチルアミノ安息香酸
101.	3-クロロ安息香酸	137.	4-ジメチルアミノ安息香酸
102.	4-クロロ安息香酸	138.	2-ジメチルアミノ安息香酸
103.	N-アセチルマレアミド酸	139.	ビペロニル酸
104.	N-アセチル-DL-アリルクリシン	140.	α -フルオロ桂皮酸
105.	AC-DL-PRO-OH	141.	3-メタキシ-4-メチル安息香酸
106.	1-ヒドロキシソーピオ酸	142.	4-ヒドロキシ-3,5-ジメチル安息香酸
107.	2-クロロニコチン酸	143.	ベンゾイルオキシ酢酸
108.	6-クロロニコチン酸	144.	4-ジメチルアミノ酪酸塩酸塩
109.	N-カルバモイルマレアミド酸	145.	3-メトキシサリチル酸
110.	N-(アセトアセチル)クリシン	146.	4-メトキシサリチル酸
111.	N-アセチル-DL-バリン	147.	5-メトキシサリチル酸
112.	N-カルバミル-DL-ノルバリン	148.	3-ヒドロキシ-4-メタキシ安息香酸
113.	N-カルバミル-DL-バリン	149.	バニリン酸
114.	DL-アラニル-DL-アラニン	150.	4-ヒドロキシフェノキシ酢酸
115.	イントール-2-カルボン酸	151.	6-メトキシサリチル酸
116.	イントール-3-カルボン酸	152.	N-(2-フロイル)クリシン

10

20

30

40

(83)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

153.	β -マレイミド α β -オノン酸	188.	アルカジン塩酸塩
154.	3,4-ジヒドロ-2,2-ジメル-4-オキソ-2H-ピラノ-6-カルボン酸	189.	3-ペソツ α イソ β -オノン酸
155.	5-アセチルオフェン-2-カルボン酸	190.	4-メキシ桂皮酸
156.	1-アセチル α -リゾン-4-カルボン酸	191.	2-メキシ桂皮酸
157.	1-ナフト酸	192.	ペソツ α [b]オフェン-2-カルボン酸
158.	2-ナフト酸	193.	2-イソ β -オル-2-フェニル酢酸
159.	4-クロロサリチル酸	194.	N-アセチルアントラニル酸
160.	5-クロロサリチル酸	195.	4-アセトアミド安息香酸
161.	3-クロ-4-ヒドロキシ安息香酸	196.	馬尿酸
162.	3-クロロサリチル酸	197.	3-アセトアミド安息香酸
163.	AC-HYP-OH	198.	N-クロロアセチル-DL-2-アミノ-N-酪酸
164.	カルボン酸	199.	3,4-メレジオキシフェニル酢酸
165.	キノリン-3-カルボン酸	200.	ニコチン尿酸
166.	キノリン-4-カルボン酸	201.	4-イソ β -ヒドロキシ安息香酸
167.	1-イソキノリンカルボン酸	202.	3-(ジエチラミノ) α オノン酸塩酸塩
168.	キノリン-6-カルボン酸	203.	2,5-ジメキシ安息香酸
169.	キノリン-8-カルボン酸	204.	2,6-ジメキシ安息香酸
170.	6-アセトアミドヘキサン酸	205.	3,4-ジメキシ安息香酸
171.	N-アセチル-DL-ロイシン	206.	3,5-ジメキシ安息香酸
172.	N,N-ジ-n-ブロピル-L-アラニン	207.	2-メキシフェノキシ酢酸
173.	N- α -アセチル-L-アスパラギン	208.	チミー-1-酢酸
174.	シソノリン-4-カルボン酸	209.	3-(2-テノイル)- β -オノン酸
175.	2-キノキサリンカルボン酸	210.	3-クロ-4-メキシ安息香酸
176.	3-メルクイン-2-カルボン酸	211.	5-クロ-2-メキシ安息香酸
177.	イントール-3-酢酸	212.	1-(2-カルボキシフェニル)ヒドロール
178.	1-メチルイントール-2-カルボン酸	213.	4-(1H-ビロール-1-イル)安息香酸
179.	5-メチルイントール-2-カルボン酸	214.	3-イントール β -オノン酸
180.	1-メチルイントール-3-カルボン酸	215.	2-メチル-3-イントール酢酸
181.	イントロロ-4-カルボン酸	216.	1-メチル-3-イントール酢酸
182.	3-オキソ-1-イソダントカルボン酸	217.	2-(トリフルオロメチル)安息香酸
183.	2-メチル-1H-ペソツ α イミタゾール-5-カルボン酸	218.	3-(トリフルオロメチル)安息香酸
184.	1,2,3,4-テトロドロ-2-ナフト酸	219.	4-(トリフルオロメチル)安息香酸
185.	2-インダニル酢酸	220.	クロモン-2-カルボン酸
186.	1-メチル-4-イミダゾール酢酸塩酸塩	221.	クロモン-3-カルボン酸
187.	5-ヒドロキシイントール-2-カルボン酸	222.	3-ヒドロキシ-2-キノキサリンカルボン酸
223.	2-ペソツ α イミダゾール β -オノン酸	258.	5-メチル-3-フェニルイミダゾール-4-カルボン酸
224.	1-フェニル-1-シクロヘキサンカルボン酸	259.	2-ヒドロキシ-5-(1H-ビロール-1-イル)安息香酸
225.	2,3-ジクロ-4-カルボン酸	260.	4-メチル-2-フェニル-1,2,3-トリアゾール-5-カルボン酸

10

20

30

40

(34)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

226.	2,4-ジクロ安息香酸	261.	イントール-3-酢酸
227.	2,5-ジクロ安息香酸	262.	AC-DL-PHE-OH
228.	2,6-ジクロ安息香酸	263.	2,3-ジメチル桂皮酸
229.	3,4-ジクロ安息香酸	264.	2,5-ジメチル桂皮酸
230.	3,5-ジクロ安息香酸	265.	3,4-ジメチル桂皮酸
231.	5-メチルイントール-2-カルボン酸	266.	3,5-ジメチル桂皮酸
232.	5-ヒドロキシイントール-3-酢酸	267.	2,4-ジメチル桂皮酸
233.	4-オキソ-4-フェニルアミノ-2-プロパン酸	268.	4-クロロイントール-3-酢酸
234.	4-(ジメチルアミノ)桂皮酸	269.	3-(3,4-ジメチルフェニル)プロピオン酸
235.	3,4-メチレンジオキシ桂皮酸	270.	9-フルオレンカルボン酸
236.	7-メチルヘンツソフラン-2-カルボン酸	271.	6-クロロ(2H)-1-ヘンツソフラン-3-カルボン酸
237.	4-ヘンツソフラン酷酸	272.	ε-マレimidocaproic acid
238.	ヘンツソフラン[b]オフェン-3-酢酸	273.	2,3,4-トリメチル安息香酸
239.	5-フルオロイントール-3-酢酸	274.	2,4,5-トリメチル安息香酸
240.	N-ヘンツソフラン-β-アラニン	275.	3,4,5-トリメチル安息香酸
241.	AC-DL-PHG-OH	276.	2,4,6-トリメチル安息香酸
242.	BZ-ALA-OH	277.	3-クロロヘンツソフラン[b]オフェン-2-カルボン酸
243.	N-メル馬尿酸	278.	3-(フェニルスルホニル)プロピオン酸
244.	O-ヒドロキシ馬尿酸	279.	4-トルエンスルホニル酢酸
245.	FA-GLY-OH	280.	4-メチルスルホニルフェニル酢酸
246.	5-クロロイントール-2-カルボン酸	281.	D-テスチオオキソ
247.	(3,5-ジメチルフェニル)酢酸	282.	3-フルimidopropionic acid
248.	3,5-ジメチル-4-メチル安息香酸	283.	5-メチル-2-メチル-3-イントール酢酸
249.	(2,4-ジメチルフェニル)酢酸	284.	5-メチル-1-イダノン-3-酢酸
250.	N-アセチル-L-ヒスチジン	285.	5-(4-クロロフェニル)-2-茚酸
251.	5-(2-チエニル)酷酸	286.	6-クロロキレン酸
252.	4-(メチルスルホニル)安息香酸	287.	N-(4-クロロフェニル)マレimid酸
253.	7エニルスルホニル酢酸	288.	N-p-トルクリシン
254.	3-(メチルスルホニル)安息香酸	289.	4,6-ジクロロイントール-2-カルボン酸
255.	2-(メチルスルホニル)安息香酸	290.	N-(1-ナフチル)マレimid酸
256.	4-カルボキシベンゼンスルホニアミド	291.	3-ヨード安息香酸
257.	5-メチル-1-フェニルプロラゾール-4-カルボン酸	292.	4-ヨード安息香酸
293.	N-三トリルフルアミド酸	298.	4-ヨードフェニル酢酸
294.	3-アセトアミノ-6-フロモ安息香酸	299.	8-(3-カルボキシプロピル)-1,3-ジメチルキサンチン
295.	2-アセトアミド-5-フロモ安息香酸	300.	7-フロモキレン酸
296.	BZ-HIS-OH	301.	N-ヘンツソフラン-DL-フェニルアラニン
297.	2-ヨードフェニル酢酸	-	

10

20

30

40

【0061】

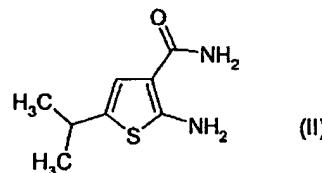
更に特に、ここで、式(I)：

【0062】

【化30】

(35)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15



の 2-アミノ-チオフェン誘導体を、表 I I に列挙したカルボン酸のいずれか 1 種と反応させることを含む方法によって得ることができる、式 (I) の新規な化合物が提供される。

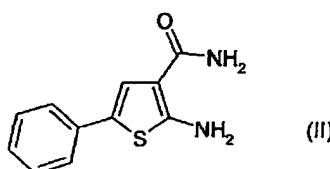
10

【0063】

また、式 (I I) :

【0064】

【化 31】



20

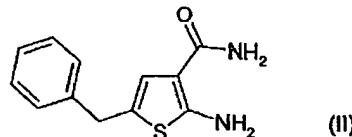
の 2-アミノ-チオフェン誘導体を、酢酸、安息香酸又はチオフェン-2-カルボン酸以外の、表 I I に列挙したカルボン酸のいずれか 1 種と反応させることを含む方法によって得ることができる、式 (I) の新規な化合物が提供される。

【0065】

また、式 (I I) :

【0066】

【化 32】



30

の 2-アミノ-チオフェン誘導体を、表 I I のカルボン酸のいずれか 1 種と反応させることを含む方法によって得ることができる、式 (I) の新規な化合物が提供される。

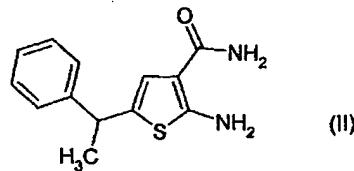
【0067】

また、式 (I I) :

【0068】

【化 33】

40



の 2-アミノ-チオフェン誘導体を、表 I I のカルボン酸のいずれか 1 種と反応させることを含む方法によって得ることができる、式 (I) の新規な化合物が提供される。

【0069】

50

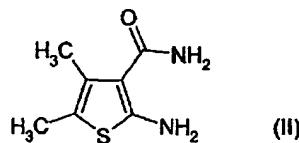
(86)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

また、式(II)：

【0070】

【化34】



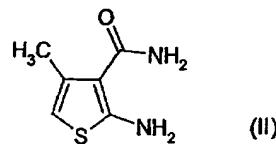
の2-アミノ-チオフェン誘導体を、表IIのカルボン酸のいずれか1種と反応させることを含む方法によって得ることができる、式(I)の新規な化合物が提供される。 10

【0071】

また、式(II)：

【0072】

【化35】



20

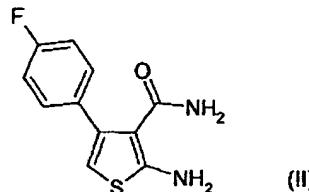
の2-アミノ-チオフェン誘導体を、表IIのカルボン酸のいずれか1種と反応させることを含む方法によって得ることができる、式(I)の新規な化合物が提供される。

【0073】

また、式(II)：

【0074】

【化36】



30

の2-アミノ-チオフェン誘導体を、表IIのカルボン酸のいずれか1種と反応させることを含む方法によって得ることができる、式(I)の新規な化合物が提供される。

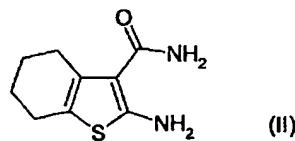
【0075】

また、式(II)：

【0076】

【化37】

40



の2-アミノ-チオフェン誘導体を、表IIのカルボン酸のいずれか1種と反応させることを含む方法によって得ることができる、式(I)の新規な化合物が提供される。

【0077】

50

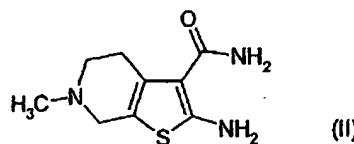
(37)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

また、式(II)：

【0078】

【化38】



の2-アミノ-チオフェン誘導体を、表IIのカルボン酸のいずれか1種と反応させることを含む方法によって得ることができます、式(I)の新規な化合物が提供される。 10

【0079】

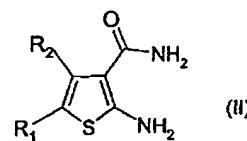
前記のように、本発明の別の目的は、式(I)の3-アミノカルボニル-2-カルボキサミド-チオフェン誘導体の製造方法である。

【0080】

式(I)の化合物及びその塩は、例えば、式(III)：

【0081】

【化39】



20

の化合物を、式(III)

R_3-COX (III)

(式中、 R_1 、 R_2 及び R_3 は、前記定義された通りであり、そしてXは、ヒドロキシ基又は適切な離脱基である)

の化合物と反応させること、および所望により、式(I)の2-アミノカルボニル-3-カルボキサミド-チオフェン誘導体を式(I)の別のごのような誘導体に及び／又はそれらの塩に転化することを含む方法によって得ることができます。 30

30

【0082】

式(III)の化合物内の特別な離脱基Xの例は、八重ケン原子である。

【0083】

好みしくは、Xはヒドロキシ、塩素又は臭素である。

【0084】

上記の方法に従って製造された式(I)の化合物が、異性体の混合物として得られる場合、一般的技術に従って実施される式(I)の単独異性体へのそれらの分離は、なお本発明の範囲内である。

40

【0085】

同様に、当該技術分野で既知の手順に従った、それらの対応する塩の遊離化合物(I)への転化は、なお本発明の範囲内である。

【0086】

上記の方法は、既知の方法に従って実施することができる類似方法である。

【0087】

式(II)の化合物と式(III)（式中、Xはヒドロキシである）のカルボン酸との間の反応は、例えば、カルボジイミド、即ち、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1,3-ジイソアロピルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノアロピル)-3-エチルカルボジイミド、N-シクロヘキシルカルボジイミド-N'-アロピルオキシメチルポリスチレン又はN-シクロヘキシルカルボジイミド-N'-メチルポリスチレンのよう 50

(38)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

なカップリング剤の存在下で、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、トルエン又はN,N-ジメチルホルムアミドのような適切な溶媒中で、約-10℃から還流までの範囲内の温度で、適切な時間、即ち、約30分から約96時間、実施することができる。該反応は、任意に、適切な触媒、例えば4-ジメチルアミノピリジンの存在下で又はN-ヒドロキシベンゾトリアゾールのような別のカップリング剤の存在下で実施される。

【0088】

式(I I)の化合物と式(I I I)の化合物との間の反応は、また、例えば、混合無水物方法により、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン又はピリジンのような第三級塩基の存在下で、例えば、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン又はN,N-ジメチルホルムアミドのような適切な溶媒中で、約-30℃から室温までの範囲内の温度で、クロロギ酸エチル、イソブチル又はイソプロピルのようなクロロギ酸アルキルを使用することにより実施することができる。

10

【0089】

式(I I)の化合物と式(I I I)（式中、Xは適切な離脱基である）のカルボン酸誘導体との間の反応は、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン又はピリジンのような第三級塩基の存在下で、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル又はN,N-ジメチルホルムアミドのような適切な溶媒中で、約-10℃から還流までの範囲内の温度で実施することができる。

20

【0090】

また、式(I)の化合物の、式(I)の他の化合物への任意の転化は、既知の方法に従って実施することができる。

【0091】

一例として、アルキルチオ基又はアリールチオ基を、ジクロロメタン又はクロロホルムのような適切な溶媒中で、約-5℃と室温との間で変化する温度で、例えば、m-クロロ過安息香酸との反応により、対応するアルキルスルホニル基及びアリールスルホニル基に転化することができます。

【0092】

式(I)の化合物の任意の塩化又はその塩の遊離化合物への転化並びに单一異性体への異性体の混合物の分離は、全て、一般的な方法により実施することができる。

30

【0093】

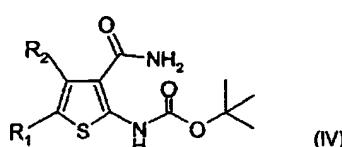
本発明の方法目的に従った式(I I)及び(I I I)の化合物は、既知の化合物であるか又は既知の方法に従って得ることができます。

【0094】

例えば、式(I I)（式中、R₁及びR₂は前記定義された通りである）の化合物は、式(I V)：

【0095】

【化40】



40

の化合物から、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンのような適切な溶媒中で、-10℃と還流との間で変化する温度で、約1時間～約24時間の範囲内の時間、有機酸又は無機酸、例えばトリフルオロ酢酸又は塩酸で処理することにより得ることができます。

【0096】

次に、式(I V)の化合物は、式(V)（式中、R₁及びR₂は前記定義された通りであ

50

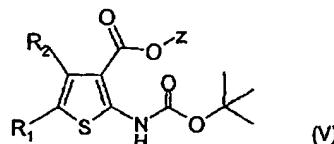
(39)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

り、又は、塩素、メトキシ又はエトキシである) :

【0097】

【化41】



の対応するカルボキシル誘導体を、ジオキサン、ジクロロメタン又はアセトニトリルのよ
うな適切な溶媒中で、アンモニアで処理することによって得ることができます。また、式(V)
の化合物の、式(V)の他の化合物への任意の転化は、既知の方法に従って実施する
ことができます。

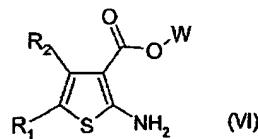
10

【0098】

式(V)の化合物は、対応するアミノ誘導体(VI)(式中、R₁及びR₂は前記定義され
た通りであり、Wはメトキシ又はエトキシである) :

【0099】

【化42】



20

を、ジオキサン、ジクロロメタン又はアセトニトリルのような適切な溶媒中で、トリエチ
ルアミン又はジイソアロピルエチルアミンのようなフロトン捕獲剤の存在下で、0℃から
還流までの範囲内の温度で、ジーセーブチルジカルボナートで処理することによって得る
ことができます。

【0100】

式(VI)の化合物は、市販されている化合物であるか又は例えば、Chem. Ber.
、1966年、第99巻、第94頁及びJ. Med. Chem.、1981年、第24巻
、第878頁に記載されているような、既知の方法論に従って、市販の前駆体から製造す
ることができます。

30

【0101】

式中、Xが前記定義された通りの離脱基である式(III)の化合物は、一般的な技術に
従って、式中、Xがヒドロキシである式(III)の対応するカルボン酸から得るこ
とができる。

【0102】

本発明の方法目的に従って式(I)の化合物を製造するとき、望まない副反応を起こし得
る、出発物質又はその中間体の両方の中の任意の官能基を、一般的な技術に従って適切に
保護することが必要である。

40

【0103】

同様に、これらの後者の遊離脱保護化合物への転化を、既知の手順に従って行うこ
とができる。

【0104】

本発明の式(I)の化合物を、当該技術分野で広く知られているコンビナトリアルケミス
トリー技術に従って、式(II)の化合物と式(III)の化合物との間の前記の縮合反
応を、連続方式で実施することによって製造した。

【0105】

一例として、本発明の化合物は、R₁及びR₂が、例えば、表Iに記載したように前記定
50

(40)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

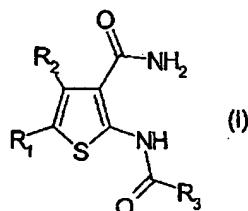
義された通りである式(I)のアミノ誘導体のそれぞれを、R₃が前記定義された通りである、表IIによる式(III)のカルボン酸のそれぞれ又はXが離脱基であるそれらの誘導体と反応させることによって製造することができます。

【0106】

従って、本発明の別の目的物は、2種又は3種以上の、式(I)：

【0107】

【化48】



10

[式中、R₁及びR₂は、お互いに独立に、水素、ハロゲン又は場合によって置換された、アリール、直鎖若しくは分枝鎖C₁～C₈アルキル若しくはアリールC₁～C₈アルキルから選択された基であるか、又は、R₁及びR₂は、それらが結合されているチオフェン結合と一緒にになって、-(CH₂)_m-(NR₄)_n-(CH₂)_p-基(式中、m及びpは、それぞれ独立に、1から3の整数であり、nは0又は1であり、そしてm+n+pは3から5の整数であり、R₄は、水素又は場合によって置換された直鎖若しくは分枝鎖C₁～C₈アルキル基である)を形成し、

20

R₃は、場合によって更に置換された、

i) 直鎖又は分枝鎖のC₁～C₈アルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈アルキニル又はC₂～C₈アルキルカルボニル、

ii) アリール、

iii) 3から7員の炭素環、

iv) 窒素、酸素及び硫黄から選択された1から3個のヘテロ原子を有する5から7員の複素環

30

から選択された基である]

の3-アミノカルボニル-2-カルボキサミドーチオフェン誘導体又はその薬学的に許容される塩のライプラリーである。

【0108】

薬理学

式(I)の化合物は、cyclin /サイクリン阻害薬として活性があり、それで、腫瘍細胞の無調節増殖を制限するために有用であり、それで、例えば、癌、例えば乳癌、肺癌、癌、結腸癌、卵巣及び子宮内膜癌、肉腫、例えば軟組織及び骨肉腫並びに例えば白血病のような血液癌のような、種々の腫瘍の措置における治療で有用である。

40

【0109】

更に、式(I)の化合物は、また、乾燥、アテローム硬化症に付随する血管平滑細胞増殖並びに手術後狭窄症及び再狭窄症のような他の細胞増殖異常症の治療に於いて並びにアルツハイマー病の治療に於いて有用である。

【0110】

推定アロテインキナーゼ阻害活性及び選択された化合物の効能を、マルチスクリーン(Multi Screen)-PH96ウエルフレート(ミリポア(Millipore))(ここでは、ホスホセルロース紙を各ウエルの底に置き、洗浄/過工程の後で、正に帶電した基質の結合を可能にする)の使用に基づくアッセイの方法により決定した。

【0111】

放射能標識したホスファート単位が、セリゾン/トレオニンキナーゼによって、フィルター

50

(41)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

結合したヒストンに転移されたとき、発光した光をシンチレーションカウンターで測定した。

【0112】

cdk2/サイクリンA活性の阻害アッセイ

キナーゼ反応：100μLの緩衝液（トリスHCl 10mM pH 7.5, MgCl₂ 10mM, 7.5mM DTT）の最終体積中の、1.5μMヒストンH1基質、25μM ATP (0.2uCi [³P]³-ATP)、80nMのパキュロウイルス共発現したcdk2/サイクリンA、10μM阻害薬を、96U字形底ウエルプレートの各ウエルに添加した。37°Cで10分間インキュベーションした後、20μLのEDTA 120 mMによって反応を停止させた。

10

【0113】

捕獲：100μLを、各ウエルからマルチスクリーンフレートに移して、基質をホスホセルロースフィルターに結合させた。次いで、フレートを、150μLノウエル PBS Ca⁺⁺/Mg⁺⁺無しで3回洗浄し、そしてマルチスクリーン過システムにより過した。

【0114】

検出：フィルターを37°Cで乾燥させ、次いで100μLノウエル シンチラント (scintillant) を添加し、³P標識化ヒストンH1を、トップーカウント (Top-Count) 装置内での放射能カウントにより検出した。

【0115】

結果：データを解析し、酵素の全活性 (= 100%) に対する阻害%として表した。

20

【0116】

≥50%の阻害を示す全ての化合物を、効力 (IC50) 及びKi計算による阻害薬の動的プロフィールを研究し、定義するために、更に解析した。

【0117】

IC50決定：使用したプロトコルは、上記のものと同じであり、阻害薬を、0.0045から10μMの範囲内の異なる濃度で試験した。実験データを、コンピュータプログラム「グラフパド・プリズム (Graph Pad Prism)」により、4パラメーター論理式：

$\gamma = \text{ホトム} + (\text{トップーホトム}) / (1 + 10^{((\log IC50 - x) * \text{勾配})})$ 30
(式中、xは阻害薬濃度の対数であり、γは応答である；γはホトムで出発し、8字形でトップの方に進む)

を使用して解析した。

【0118】

Ki計算：ATP及びヒストンH1基質の濃度の何れも変化させた。ATP（比例的に希釈した [³P]³-ATPを含有する）について4、8、12、24、48μM及びヒストンについて0.4、0.8、1.2、2.4、4.8μMを、二つの異なる適切に選択された阻害薬濃度の不存在下及び存在下で使用した。

【0119】

実験データを、Ki決定用のコンピュータプログラム「シグマプロット (SigmaPlot)」により、ランダム二反応剤系式 (random bireactant system equation) :

40

【0120】

【数1】

(42)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

$$V = \frac{V_{max} \cdot \frac{(A)}{K_A} \cdot \frac{(B)}{K_B}}{1 + \frac{(A)}{K_A} + \frac{(B)}{K_B} + \frac{(A)(B)}{aK_A K_B}}$$

(式中、A=ATP及びB=ヒストンH1)

を使用して解析した。

【0121】

10

更に、選択された化合物を、細胞サイクル(*cdk*2/サイクリンE、*cdk*1/サイクリンB1、*cdk*4/サイクリンD1)に厳密に関連するセリン/トレオニンキナーゼのペネル上でキャラクタリゼーションし、またMAPK、PKA、EGFR、IGF1-R、*Cdc*7/*dbf*4及びオーロラ-2上での特異性についてもキャラクタリゼーションした。

【0122】

*cdk*2/サイクリンE活性の阻害アッセイ

キナーゼ反応：100μLの緩衝液(トリスHCl 10mM pH 7.5、MgCl₂ 10mM、7.5mM DTT+0.2mM/mL BSA)の最終体積中の、1.5μMヒストンH1(シグマ(Sigma) #H-5505)基質、25μM ATP(0.2μCi P³³γ-ATP)、15nMのパキュロウイルス共発現した*cdk*2/GST-サイクリンE、適切な濃度の阻害薬を、96U字形底ウエルプレートの各ウエルに添加した。37℃で10分間インキュベーションした後、20μLのEDTA 120mMによって反応を停止させた。

20

【0123】

捕獲：100μLを、各ウエルからマルチスクリーンプレートに移して、基質をホスホセルロースフィルターに結合させた。次いで、プレートを、150μL/ウェル PBS Ca⁺⁺/Mg⁺⁺無しで3回洗浄し、そしてマルチスクリーン過システムにより過した。

30

【0124】

検出：フィルターを37℃で乾燥させ、次いで100μL/ウェルシンチラントを添加し、³³P標識化ヒストンH1を、トップーカウント装置内での放射能カウントにより検出した。

40

【0125】

*cdk*1/サイクリンB1活性の阻害アッセイ

キナーゼ反応：100μLの緩衝液(トリスHCl 10mM pH 7.5、MgCl₂ 10mM、7.5mM DTT+0.2mM/mL BSA)の最終体積中の、1.5μMヒストンH1(シグマ#H-5505)基質、25μM ATP(0.2μCi P³³γ-ATP)、30nMのパキュロウイルス共発現した*cdk*1/サイクリンB1、適切な濃度の阻害薬を、96U字形底ウエルプレートの各ウエルに添加した。37℃で10分間インキュベーションした後、20μLのEDTA 120mMによって反応を停止させた。

【0126】

捕獲：100μLを、各ウエルからマルチスクリーンプレートに移して、基質をホスホセルロースフィルターに結合させた。次いで、プレートを、150μL/ウェル PBS Ca⁺⁺/Mg⁺⁺無しで3回洗浄し、そしてマルチスクリーン過システムにより過した。

50

【0127】

検出：フィルターを37℃で乾燥させ、次いで100μL/ウェルシンチラントを添加し、³³P標識化ヒストンH1を、トップーカウント装置内での放射能カウントにより検

(48)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

出した。

【0128】

cdk4/サイクリンD1活性の阻害アッセイ

キナーゼ反応：50μLの緩衝液（トリスHCl 10mM pH 7.5、MgCl₂ 10mM、7.5mM DTT+0.2mM/mL BSA）の最終体積中の、0.4uM μM マウスGST-Rb (769-921)（サンタ・クルズ（Santa Cruz）からの#SC-4112）基質、10μM ATP (0.5μCi P³³γ-ATP)、100nMのバキュロウイルス発現したGST-cdk4/GST-サイクリンD1、適切な濃度の阻害薬を、96U字形底ウエルプレートの各ウエルに添加した。37°Cで40分間インキュベーションした後、20μLのEDTA 120mMによって反応を停止させた。

10

【0129】

捕獲：60μLを、各ウエルからマルチスクリーンプレートに移して、基質をホスホセルロースフィルターに結合させた。次いで、プレートを、150μL/ウエル PBS Ca⁺⁺/Mg⁺⁺無しで3回洗浄し、そしてマルチスクリーン 過システムにより 過した。

【0130】

検出：フィルターを37°Cで乾燥させ、次いで100μL/ウエル シンチラントを添加し、³³P標識化Rbフラグメントを、トップーカウント装置内での放射能カウントにより検出した。

20

【0131】

MAPK活性の阻害アッセイ

キナーゼ反応：100μLの緩衝液（トリスHCl 10mM pH 7.5、MgCl₂ 10mM、7.5mM DTT+0.1mM/mL BSA）の最終体積中の、10μM MBP（シグマ#M-1891）基質、25μM ATP (0.2μCi P³³γ-ATP)、25nMの細菌的に発現したGST-MAPK（アップステート・バイオテクノロジー（UPState Biotechnolgy）#14-173）、適切な濃度の阻害薬を、96U字形底ウエルプレートの各ウエルに添加した。37°Cで15分間インキュベーションした後、20μLのEDTA 120mMによって反応を停止させた。

30

【0132】

捕獲：100μLを、各ウエルからマルチスクリーンプレートに移して、基質をホスホセルロースフィルターに結合させた。次いで、プレートを、150μL/ウエル PBS Ca⁺⁺/Mg⁺⁺無しで3回洗浄し、そしてマルチスクリーン 過システムにより 過した。

【0133】

検出：フィルターを37°Cで乾燥させ、次いで100μL/ウエル シンチラントを添加し、³³P標識化MBPを、トップーカウント装置内での放射能カウントにより検出した。

【0134】

PKA活性の阻害アッセイ

40

キナーゼ反応：100μLの緩衝液（トリスHCl 10mM pH 7.5、MgCl₂ 10mM、7.5mM DTT+0.2mM/mL BSA）の最終体積中の、10μMヒストンH1（シグマ#H-5505）基質、10μM ATP (0.2μCi P³³γ-ATP)、1Uのウシ心臓PKA（シグマ#2645）、適切な濃度の阻害薬を、96U字形底ウエルプレートの各ウエルに添加した。37°Cで5分間インキュベーションした後、20μLのEDTA 120mMによって反応を停止させた。

【0135】

捕獲：100μLを、各ウエルからマルチスクリーンプレートに移して、基質をホスホセルロースフィルターに結合させた。次いで、プレートを、150μL/ウエル PBS Ca⁺⁺/Mg⁺⁺無しで3回洗浄し、そしてマルチスクリーン 過システムにより 過

50

(44)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

した。

【0136】

検出：フィルターを37℃で乾燥させ、次いで100μL／ウエル シンチラントを添加し、³³P 標識化ヒストンH1を、トップーカウント装置内での放射能カウントにより検出した。

【0137】

EGFR活性の阻害アッセイ

キナーゼ反応：100μLの緩衝液（ヘペス 50mM PH7.5、MnCl₂-MgCl₂ 8mM、1mM DTT+8μM NaVO₃、0.1mM/mL BSA）の最終体積中の、25nM インハウスビオチニル化ポリGlutYト（シグマ#0275）基質、2.5μM ATP（0.3μCi P³³Y-ATP）、80nMのパキュロウイルス発現したGST-EGFR、適切な濃度の阻害薬を、96U字形底ウエルフレートの各ウエルに添加した。37℃で5分間インキュベーションした後、20μLのEDTA 120mMによって反応を停止させた。

10

【0138】

捕獲：100μLを、各ウエルからストレフトアビジン-フラッシュプレート（streptavidin-flash Plate）に移して、ビオチニル化基質をプレートに結合させた。次いで、プレートを、150μL／ウエル PBS Ca⁺⁺/Mg⁺⁺無しで3回洗浄した。

20

【0139】

検出：トップーカウント装置内での放射能カウント。

【0140】

IGF1-R活性の阻害アッセイ

IGF1-R活性の阻害アッセイは、下記のプロトコルに従って実施した。

【0141】

キナーゼ反応：30μLの緩衝液（50mM ヘペス PH7.9、3mM MnCl₂、1mM DTT、8μM NaVO₃）の最終体積中の、10μMビオチニル化MBP（シグマ触媒#M-1891）基質、0-20μM阻害薬、6μM 冷ATP、2nM P³³-ATP及び22.5nM IGF1-R（冷60μM冷ATPと共に室温で30分間予備インキュベーションした）を、96U字形底ウエルフレートの各ウエルに添加した。室温で35分間インキュベーションした後、82mM EDTA、500μM 冷ATP、0.1%トリトン（Triton X100及び10mM/mL ストレフトアビジン被覆SPAビーズを含有する100μL PBS緩衝液の添加によって、反応を停止させた。15分間インキュベーションした後、110μLの懸濁液を取り出し、100μLの5M CSClを含有する96ウエル・オフチプレート（OPTIPLATE）の中に入れた。4時間後に、このプレートを、パッカード（Packard）・トップーカウント放射能リーダーで2分間読み取った。

30

【0142】

結果：実験データを、プログラム・グラフパド・アリズムで解析した。

40

【0143】

更に、推定アロテインキナーゼ阻害薬の阻害活性及び選択された化合物の効能を、SPA（シンチレーション近接アッセイ）96ウエルフレートアッセイの使用に基づくアッセイの方法により決定した。このアッセイは、ヒストンのホスホリル化部位から誘導されるビオチニル化ペプチドを捕獲するための、ストレフトアビジン被覆SPAビーズの能力を基にしている。

【0144】

放射能標識したホスファート単位が、セリン／トレオニンキナーゼによって、ビオチニル化ヒストンペプチドに転移されたとき、発光した光をシンチレーションカウンターで測定した。

【0145】

50

(45)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

cdk5/P25活性の阻害アッセイ

cdk5/P25活性の阻害アッセイは、下記のプロトコルに従って実施した。

【0146】

キナーゼ反応：100 μLの緩衝液（ヘペス20 mM PH7.5、MgCl₂ 15 mM、1 mM DTT）の最終体積中の、1.0 μMビオチニル化ヒストンペプチド基質、0.25 uCi P³³-ATP、4 nM cdk5/P25錯体、0-100 μM阻害薬を、96 U字形底ウエルプレートの各ウエルに添加した。37°Cで20分間インキュベーションした後、0.1%のトリトンX-100、50 μM ATP及び5 mM EDTAを含有するリン酸塩緩衝食塩水中の500 μg SPAビーズの添加によって反応を停止した。このビーズを沈降させ、³³P標識化ペプチド中に含まれる放射能を、トップ・カウントシンチレーションカウンターで検出した。

10

【0147】

結果：データを解析し、式：

$$100X (1 - (\text{未知-BKfd}) / (\text{酵素対照-BKfd}))$$

を使用して、阻害%として表した。

【0148】

IC50値は、4パラメーター論理式：

$$Y = 100 / [1 + 10^{((LOG IC50 - X) * \text{勾配})}]$$

の変化を使用して計算した。

ここで、X = 10⁻⁸ (uM) 及びY = 阻害%。

20

【0149】**Cdc7/dbf4活性の阻害アッセイ**

Cdc7/dbf4活性の阻害アッセイは、下記のプロトコルに従って実施した。

【0150】

ビオチン-MCM2基質を、γ³³-ATPで追跡されたATPの存在下で、Cdc7/Dbf4錯体によってリン酸転移させる。次いで、リン酸化ビオチン-MCM2基質を、ストレアトアビシン被覆SPAビーズにより捕獲し、リン酸化の程度をβカウントによって評価する。

【0151】

Cdc7/dbf4活性の阻害アッセイを、下記のプロトコルに従って、96 ウエルプレート内で実施した。

30

【0152】

プレートの各ウエルに、下記のもの：

- 10 μLの基質（ビオチニル化MCM2、6 μM 最終濃度）

- 10 μLの酵素（Cdc7/Dbf4、12.5 nM 最終濃度）

- 10 μLの試験化合物（用量-応答曲線を作るためのnMからμM範囲内の12種の増加する濃度）

を添加し、次いで

- 10 μLの、冷ATP (10 μM 最終濃度) 及び放射能ATP (冷ATPに対して1/2500モル比) の混合物を使用して反応を開始し、この反応を37°Cで起こさせた。

40

【0153】

基質、酵素及びATPは、15 mM MgCl₂、2 mM DTT、3 μM NaVO₃、2 mM グリセロリン酸及び0.2 mg/mL BSAを含有する、50 mMヘペスPH7.9中に希釈した。試験化合物のための溶媒中には、10% DM80も含有されていた。

【0154】

20分間インキュベーションした後、各ウエルに、50 mM EDTA、1 mM冷ATP、0.1%トリトンX100及び10 mg/mLストレアトアビシン被覆SPAビーズを含有するPBS PH7.4の100 μLを添加することによって、反応を停止させた。

【0155】

50

(46)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

室温で15分間インキュベーションして、ビオチニル化MCM2-ストレフトアビシン8 PAビーズ相互作用を起こさせた後、パッカード・セル・ハーベスター(Packard Cell Harvestor) (フィルターメイト(Filtermate)) を使用して、ビーズを96ウエルフレート(ユニフィルター(Unifilter) (登録商標) GF/B (商標)) 内に捕獲し、蒸留水で洗浄し、次いでトップ・カウント(パッカード)を使用してカウントした。

【0156】

カウントはブランクを差し引き、次いで、非線形回帰解析(シグマ・プロット)を使用して、実験データ(各点三重で)をIC50決定のために解析した。

【0157】

10

オーロラー2活性の阻害アッセイ

選択された化合物の阻害活性及び効能を、96ウエルフレート内で操作する、ストレフトアビシン・シンチレーション近接アッセイビーズ(アメルシャムファーマシア・バイオテク(amersham Pharmacia biotech)) の使用に基づくアッセイの方法により決定した。反応の終わりに、ビオチニル化ペアチド基質をビーズで捕獲し、続いてCSCl₂を使用して層形成させた。

【0158】

放射能標識したホスファート単位が、キナーゼによって、ビーズ結合したペアチドに転移されたとき、発光した光をシンチレーションカウンターで測定した。

【0159】

20

オーロラー2活性の阻害アッセイを、下記のプロトコルに従って96ウエルフレート内で実施した。

【0160】

キナーゼ反応: 60μLの緩衝液(ヘペス50mM PH7.0、MgCl₂ 10mM、1mM DTT、0.125mM/mL BSA、3μMオルトバナジン酸塩)の最終体積中の、8μMビオチニル化ペアチド(LRRWSLGの4回繰り返し)、10μM ATP(0.5uCi P³³-ATP)、10nMオーロラー2、10μM阻害薬を、96U字形底ウエルフレートの各ウエルに添加した。室温で30分間インキュベーションした後、100μLのビーズ懸濁液を添加することによって反応を停止し、ビオチニル化ペアチドを捕獲した。

30

【0161】

層形成: 100μLのCSCl₂ 7.5Mを各ウエルに添加し、1時間放置し、その後、放射能をトップ・カウント装置でカウントした。

【0162】

結果: データを解析し、酵素の全活性(=100%)に対する阻害%として表した。

【0163】

≥60%の阻害を示す全ての化合物を、更に、IC50計算による阻害剤の効能を研究するため解析した。

【0164】

40

使用したプロトコルは、阻害薬の逐次希釈を使用した以外は、前記と同じものであった。実験データを、下記の式:

【0165】

【数2】

$$\nu = \nu_0 + \frac{(\nu_0 - \nu_b)}{1 + 10^{n(\log IC_{50} - \log I)}}$$

を使用する非線形回帰により適合させた。

【0166】

上記式に於いて、ν_b は基線速度であり、νは観察された反応速度であり、ν₀ は阻害薬 50

(47)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

の不存在下での速度であり、[I]は阻害薬濃度である。

【0167】

乳動物、例えば、ヒトに投薬するために適している、本発明の式(I)の化合物は、通常の経路並びに患者の年齢、体重、状態及び投薬経路に依存する用量レベルにより投薬することができる。

【0168】

例えば、式(I)の化合物の経口投薬のために採用される適切な用量は、毎日1から5回の、用量当たり約10から約500m^gの範囲であつてよい。

【0169】

本発明の化合物は、種々の剤形で、例えば、経口的に、錠剤、カプセル剤、糖衣錠、フィルムコーティング錠、液体溶液及び懸濁液の形で、直腸的に坐剤の形で、非経口的に、例えば筋肉内又は静脈内及び／若しくは鞘内及び／若しくは髄腔内注射又は注入により投薬することができる。

【0170】

更に、本発明の化合物は、単一薬剤として又はその代わりに、放射線治療又は細胞増殖抑制若しくは細胞毒性薬剤、抗生物質型薬剤、アルキル化剤、代謝抗薬剤、ホルモン剤、免疫薬剤、インターフェロン型薬剤、シクロオキシケナーゼ阻害薬（例えば、COX-2阻害薬）、メタロマトリックスプロテアーゼ阻害薬、テロメラーゼ阻害薬、チロシンキナーゼ阻害薬、成長因子受容体薬剤、抗HER薬剤、抗EGFR薬剤、抗血管形成薬剤、ファルネシルトランスクレオニン信号トランスクレオニン経路阻害薬、細胞周期阻害薬、他のcdkS阻害薬、チューブリン結合剤、トポイソメラーゼI型阻害薬、トポイソメラーゼII型阻害薬等々と組み合わせた化学療法のような既知の抗癌治療と併用して投薬することができる。

【0171】

一例として、本発明の配合物は、任意にそれらのリボソーム配合物内の、例えば、タキサン、タキサン誘導体、カプセル化タキサン、CPT-11、カンプトシン誘導体、アントラサイクリングリコシド、例えば、ドキソルビシン、イダルビシン、エビルビシン、エトポシド、ナベルビン(navelbine)、ピンプラスチン、カルボアラチニン、シスフラーチニン、エストラムスチン、セレコキシブ(celecoxib)、スケン(sugen)8U-5416、スケン8U-6668、ヘルセアチニン(Herceptin)等々のような1種以上の化学療法剤と併用して投薬することができる。

【0172】

固定用量として配合する場合、このような併用製品では、上記の用量範囲内の本発明の化合物及び認可された用量範囲内の他の薬学的活性剤が使用される。

【0173】

式(I)の化合物は、併用剤が不適切であるとき、既知の抗癌剤と逐次的に投薬することができる。

【0174】

本発明には、また、薬学的に許容される賦形剤（これは粗体又は希釈剤であつてよい）と共に、式(I)の化合物又はそれらの薬学的に許容される塩を含む医薬組成物が含まれる。

【0175】

本発明の化合物を含有する医薬組成物は、通常、下記の一般的な方法によって製剤され、薬学的に適した剤形で投薬される。

【0176】

例えば、固体経口剤形には、活性化合物と共に、希釈剤、例えば、ラクトース、デキストロース、サッカロース、スクロース、セルロース、トウモロコシデンファン又はジャガイモデンファン；滑剤、例えば、シリカ、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム若しくはカルシウム及び／又はポリエチレングリコール；結合剤、例えば、デンプン、アラビアゴム、セラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース又はポリビニルビ

10

20

30

40

50

(48)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

ロリドン：分解剤、例えば、デンファン、アルキン酸、アルキン酸塩又はデンファンケリコール酸ナトリウム；飽和剤：色素：甘味剤：レシチン、ポリソルベート、ラウリル硫酸塩のような湿润剤並びに一般的に、薬物配合物で使用される非毒性で薬物的に不活性の物質が含有されていてよい。該薬物製剤は、例えば、混合、粒化、錠剤化、糖コーティング又はフィルムコーティング方法の手段により、既知の方法で製造することができます。

【0177】

経口投薬のための液体分散剤は、例えば、シロップ剤、エマルジョン剤及び懸濁剤であつてよい。

【0178】

シロップ剤には、粗体として、例えば、サッカロース又はグリセリン及び／若しくはマンニトール及び／若しくはソルビトールを含むサッカロースが含有されていてよい。

10

【0179】

懸濁剤及びエマルジョン剤には、粗体として、例えば、天然ゴム、寒天、アルキン酸ナトリウム、ペクチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース又はポリビニルアルコールが含有されていてよい。

【0180】

筋肉内注射のための懸濁剤又は水剤には、活性化合物と共に、薬物的に許容される粗体、例えば、滅菌水、オリーブ油、オレイン酸エチル、グリコール、例えばアロビレンケリコール及び所望により適切な量のリドカイン塩酸塩が含有されていてよい。静脈内注射又は注入のための水剤には、粗体として、例えば、滅菌水が含有されていてよく又は好ましくは、これらは滅菌水性等張食塩溶液の形であつてよく又はこれらには粗体としてアロビレンケリコールが含有されていてよい。

20

【0181】

坐剤には、活性化合物と共に、薬物的に許容される粗体、例えば、ココア脂、ポリエチレンケリコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル界面活性剤又はレシチンが含有されていてよい。

【0182】

下記の実施例は、本発明を例示するが、これを限定しない。

【0183】

実施例 1

30

N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]フェニルアセトアミド（化合物1）の製造
ジクロロメタン（2mL）/ジメチルホルムアミド（0.5mL）中の、市販の2-アミノ-3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン（5mℓ、0.026ミリモル）、フェニル酢酸（7mℓ、0.05ミリモル）、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール（8.5mℓ、0.065ミリモル）及びN-シクロヘキシルカルボジイミド-N'-メチルポリスチレン（約1.5ミリモル/9樹脂を含有、50mℓ）の混合物を、20℃で170時間 した。その後、ヒドロキシベンゾトリアゾール及び過剰の酸を捕捉するために、トリス-(2-アミノエチル)アミンポリスチレン（約4ミリモル/9樹脂を含有、40mℓ）を添加し、 を更に24時間維持した。

40

【0184】

樹脂を 過し、ジクロロメタンで洗浄し、そして得られた溶液を蒸発させて、15mℓの粗製物質を得た。この反応混合物を、下記の条件を使用して分取高速液体クロマトグラフィーにより精製した。

【0185】

【表3】

(49)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

溶離液A：トリフルオロ酢酸の水溶液(0.01%v/v)

溶離液B：アセトニトリル

勾配：	時間(分)	%A	%B
	0(注入)	90	10
	8	10	90
	10(終了)	10	90

10

流量：20mL/分

カラム：ウォーターズ・シンメトリー(Waters Symmetry)(商標) C
18 19×50mm

検出器：質量分析計、電子スプレーイオン化、正モード

質量分析計によって引き金を引かれた液体ハンドラーは、標題化合物を含有する部分を自動的に集めた。溶媒を蒸発させた後、3.4mgのN-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]フェニルアセトアミド(無色固体、 $[M+H]^+ = 315$)が得られた。

【0186】

同様にして、表Iに報告したような、式(I I)の3-アミノ-チオフェン誘導体(これらのそれぞれは、市販のカルボン酸エステルから容易に得ることができる)を、表IIに報告したような、式(I I I)の市販のカルボン酸と反応させることによって、式(I)のN-[3-カルバモイル-4,5-置換-チエン-2-イル]アミドのライブラリーを製造した。

【0187】

このライブラリーの代表的化合物を、表IIIに報告する。

【0188】

【表4】

20

(50)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

表 III : 代表的ライブラリー化合物

番号	化合物	[M+H] ⁺
2	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロペソツ[b]チエン-2-イル]アセトアミド	239
3	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロペソツ[b]チエン-2-イル]フロピオンアミド	253
4	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロペソツ[b]チエン-2-イル]2-フチノ酸アミド	263
5	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロペソツ[b]チエン-2-イル]シアノアセトアミド	267
6	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロペソツ[b]チエン-2-イル]シクロプロパンカルボキサミド	265
7	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロペソツ[b]チエン-2-イル]イソフチルアミド	267
8	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロペソツ[b]チエン-2-イル]3,3-ジメチルアクリル酸アミド	279
9	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロペソツ[b]チエン-2-イル]2-ケトフチルアミド	281
10	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロペソツ[b]チエン-2-イル]N,N-ジメチルカルボリシンアミド	282
11	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロペソツ[b]チエン-2-イル]3-クロロフロピオンアミド	287
12	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロペソツ[b]チエン-2-イル]イミダゾール-4-カルボキサミド	291
13	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロペソツ[b]チエン-2-イル]ヒロール-2-カルボキサミド	290
14	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロペソツ[b]チエン-2-イル]シクロペンタンカルボキサミド	293
15	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロペソツ[b]チエン-2-イル]1-シアノシクロプロパンカルボキサミド	290
16	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロペソツ[b]チエン-2-イル]N-アセチルカルボリシンアミド	296
17	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロペソツ[b]チエン-2-イル]ヒロール-3-カルボキサミド	290
18	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロペソツ[b]チエン-2-イル]ペニンスアミド	301
19	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロペソツ[b]チエン-2-イル]4-ヒドロキソルカルボキサミド	291
20	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロペソツ[b]チエン-2-イル]ヒコリン酸アミド	302
21	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロペソツ[b]チエン-2-イル]ニコチニン酸アミド	302
22	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロペソツ[b]チエン-2-イル]イソニコチニン酸アミド	302
23	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロペソツ[b]チエン-2-イル]2-ヒドロキシカルボキサミド	303
24	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロペソツ[b]チエン-2-イル]1-メチルヒロール-2-カルボキサミド	304
25	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロペソツ[b]チエン-2-イル]3-メチル-2-フロン酸アミド	305
26	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロペソツ[b]チエン-2-イル]5-メチルイソキサゾール-4-カルボキサミド	306
27	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロペソツ[b]チエン-2-イル]3-メチルイソキサゾール-4-カルボキサミド	306
28	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロペソツ[b]チエン-2-イル]チオフェン-2-カルボキサミド	307
29	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロペソツ[b]チエン-2-イル]チオフェン-3-カルボキサミド	307
30	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロペソツ[b]チエン-2-イル]dl-ヒドロカルタミン酸アミド	308
31	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロペソツ[b]チエン-2-イル]1-(アミノカルボニル)-1-シクロプロパンカルボキサミド	308
32	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロペソツ[b]チエン-2-イル]o-トルイル酸アミド	315
33	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロペソツ[b]チエン-2-イル]5-メチルイソキサゾール-3-カルボキサミド	306

10

20

30

40

(51)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

34	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロペソツソ[<i>b</i>]チエン-2-イル]m-トルイル酸アミド	315
35	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロペソツソ[<i>b</i>]チエン-2-イル]3-アミノピラゾール-4-カルボキサミド	306
36	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロペソツソ[<i>b</i>]チエン-2-イル]p-トルイル酸アミド	315
37	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロペソツソ[<i>b</i>]チエン-2-イル]サリチル酸アミド	317
38	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロペソツソ[<i>b</i>]チエン-2-イル]3-ヒドロキシベンズアミド	317
39	N-[3-カルバモイル-5-イソフロビルチエン-2-イル]シクロヘンチルアセトアミド	295
40	N-[3-カルバモイル-5-イソフロビルチエン-2-イル]4-ヒドロキシベンズアミド	305
41	N-[3-カルバモイル-5-イソフロビルチエン-2-イル]5-ノルボルネン-2-カルボキサミド	305
42	N-[3-カルバモイル-5-イソフロビルチエン-2-イル]2-フルオロベンズアミド	307
43	N-[3-カルバモイル-5-イソフロビルチエン-2-イル]2-イミダゾリトリソ-4-カルボキサミド	297
44	N-[3-カルバモイル-5-イソフロビルチエン-2-イル]3-フルオロベンズアミド	307
45	N-[3-カルバモイル-5-イソフロビルチエン-2-イル]N'-アセチル-d1-アラニンアミド	298
46	N-[3-カルバモイル-5-イソフロビルチエン-2-イル]4-フルオロベンズアミド	307
47	N-[3-カルバモイル-5-イソフロビルチエン-2-イル]3-ウレートフロビオンアミド	299
48	N-[3-カルバモイル-5-イソフロビルチエン-2-イル]オフェン-2-アセトアミド	309
49	N-[3-カルバモイル-5-イソフロビルチエン-2-イル]オフェン-3-アセトアミド	309
50	N-[3-カルバモイル-5-イソフロビルチエン-2-イル]3-シクロヘンチルフロビオンアミド	309
51	N-[3-カルバモイル-5-イソフロビルチエン-2-イル]シクロヘプタンカルボキサミド	309
52	N-[3-カルバモイル-5-イソフロビルチエン-2-イル]2,2-ジメチルヘキサン酸アミド	311
53	N-[3-カルバモイル-5-イソフロビルチエン-2-イル] α -(イソフロビリデンアミノオキシ)フロビオンアミド	312
54	N-[3-カルバモイル-5-イソフロビルチエン-2-イル]N,N-ジメチルスクシニアミド酸アミド	312
55	N-[3-カルバモイル-5-イソフロビルチエン-2-イル]ウロカニン酸アミド	305
56	N-[3-カルバモイル-5-イソフロビルチエン-2-イル]フェニルフロビオル酸アミド	313
57	N-[3-カルバモイル-5-イソフロビルチエン-2-イル]2-メチルピラゾン-5-カルボキサミド	305
58	N-[3-カルバモイル-5-イソフロビルチエン-2-イル]3-シアノベンズアミド	314
59	N-[3-カルバモイル-5-イソフロビルチエン-2-イル]4-シアノベンズアミド	314
60	N-[3-カルバモイル-5-イソフロビルチエン-2-イル]N-メチル-1-フロリノ-1-水和物	296
61	N-[3-カルバモイル-5-イソフロビルチエン-2-イル]桂皮酸アミド	315
62	N-[3-カルバモイル-5-イソフロビルチエン-2-イル]3-(3-ピリジル)アクリル酸アミド	316
63	N-[3-カルバモイル-5-イソフロビルチエン-2-イル]3,5-ジメチルイソザイール-4-カルボキサミド	308
64	N-[3-カルバモイル-5-イソフロビルチエン-2-イル]3-(4-ピリジル)アクリル酸アミド	316
65	N-[3-カルバモイル-5-イソフロビルチエン-2-イル]2,3-ジメチルベンズアミド	317
66	N-[3-カルバモイル-5-イソフロビルチエン-2-イル]2,4-ジメチルベンズアミド	317
67	N-[3-カルバモイル-5-イソフロビルチエン-2-イル]2,5-ジメチルベンズアミド	317
68	N-[3-カルバモイル-5-イソフロビルチエン-2-イル]2,6-ジメチルベンズアミド	317
69	N-[3-カルバモイル-5-イソフロビルチエン-2-イル]3,4-ジメチルベンズアミド	317
70	N-[3-カルバモイル-5-イソフロビルチエン-2-イル]3,5-ジメチルベンズアミド	317

10

20

30

40

(52)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

71	N-[3-カルバモイル-5-イソフロピルチエン-2-イル]2-フェニルプロピオンアミド	317
72	N-[3-カルバモイル-5-イソフロピルチエン-2-イル]3-フェニルプロピオンアミド	317
73	N-[3-カルバモイル-5-イソフロピルチエン-2-イル]N-カルバミル-dl-α-アミノ-n-ブチルアミド	313
74	N-[3-カルバモイル-5-イソフロピルチエン-2-イル]o-トリラセトアミド	317
75	N-[3-カルバキイル-5-イソフロピルチエン-2-イル]m-トリラセトアミド	317
76	N-[3-カルバモイル-5-イソフロピルチエン-2-イル]p-トリラセトアミド	317
77	N-[3-カルバモイル-5-イソフロピルチエン-2-イル]3-ビリジンプロピオンアミド	318
78	N-[3-カルバモイル-5-フェニルチエン-2-イル]o-アニス酸アミド	353
79	N-[3-カルバモイル-5-フェニルチエン-2-イル]3-メチルサリチル酸アミド	353
80	N-[3-カルバモイル-5-フェニルチエン-2-イル]4-メチルサリチル酸アミド	353
81	N-[3-カルバモイル-5-フェニルチエン-2-イル]5-メチルサリチル酸アミド	353
82	N-[3-カルバモイル-5-フェニルチエン-2-イル]3-メキシベンズアミド	353
83	N-[3-カルバモイル-5-フェニルチエン-2-イル]3-ヒドロキシ-4-メチルベンズアミド	353
84	N-[3-カルバモイル-5-フェニルチエン-2-イル]p-アニス酸アミド	353
85	N-[3-カルバモイル-5-フェニルチエン-2-イル]フェノキシアセトアミド	353
86	N-[3-カルバモイル-5-フェニルチエン-2-イル]2-ヒドロキシフェニルアセトアミド	353
87	N-[3-カルバモイル-5-フェニルチエン-2-イル]3-ヒドロキシフェニルアセトアミド	353
88	N-[3-カルバモイル-5-フェニルチエン-2-イル]4-ヒドロキシフェニルアセトアミド	353
89	N-[3-カルバモイル-5-フェニルチエン-2-イル]dl-マンデル酸アミド	353
90	N-[3-カルバモイル-5-フェニルチエン-2-イル]3-ヒドロキシオルトイル酸アミド	353
91	N-[3-カルバモイル-5-フェニルチエン-2-イル]α-フルオロフェニルアセトアミド	355
92	N-[3-カルバモイル-5-フェニルチエン-2-イル]2-フルオロフェニルアセトアミド	355
93	N-[3-カルバモイル-5-フェニルチエン-2-イル]3-フルオロフェニルアセトアミド	355
94	N-[3-カルバモイル-5-フェニルチエン-2-イル]4-フルオロフェニルアセトアミド	355
95	N-[3-カルバモイル-5-フェニルチエン-2-イル]3-(2-チエニル)アクリル酸アミド	355
96	N-[3-カルバモイル-5-フェニルチエン-2-イル]3-(3-チエニル)アクリル酸アミド	355
97	N-[3-カルバモイル-5-フェニルチエン-2-イル]3-(2-チエニル)アロハント酸アミド	357
98	N-[3-カルバモイル-5-フェニルチエン-2-イル]2-クロロベンズアミド	357
99	N-[3-カルバモイル-5-フェニルチエン-2-イル]3-クロロベンズアミド	357
100	N-[3-カルバモイル-5-フェニルチエン-2-イル]4-クロロベンズアミド	357
101	N-[3-カルバモイル-5-フェニルチエン-2-イル]N-フロピルマレアミド酸アミド	358
102	N-[3-カルバモイル-5-フェニルチエン-2-イル]N'-アセチル-dl-アリグリシンアミド	358
103	N-[3-カルバモイル-5-フェニルチエン-2-イル]N'-アセチル-dl-フロリソアミド	358
104	N-[3-カルバモイル-5-フェニルチエン-2-イル]3-(1-ヒドロキシソ)アロピオンアミド	358
105	N-[3-カルバモイル-5-フェニルチエン-2-イル]2-クロロニコチン酸アミド	358
106	N-[3-カルバモイル-5-フェニルチエン-2-イル]6-クロロニコチン酸アミド	358
107	N-[3-カルバモイル-5-フェニルチエン-2-イル]N-(アセトアセチル)クレリシアミド	360
108	N-[3-カルバモイル-5-フェニルチエン-2-イル]N'-アセチル-dl-バリンアミド	360

10

20

30

40

(53)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

109	N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル]dl-アラニル-dl-アラニン	361
110	N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル]イントール-6-カルボキサミド	362
111	N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル]ヘンソフラン-2-カルボキサミド	363
112	N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル]1-フェニル-1-シクロフロバンカルボキサミド	363
113	N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル]シクロヘプチルアセトアミド	357
114	N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] α -メチル桂皮酸アミド	363
115	N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル]2-アセチルヘンソアミド	365
116	N-[3-カルバモイル-5-ペニジル-チエン-2-イル]4-アセチルヘンソアミド	379
117	N-[3-カルバモイル-5-ペニジル-チエン-2-イル]o-クマロ酸アミド	379
118	N-[3-カルバモイル-5-ペニジル-チエン-2-イル]3-ヒドロキシ桂皮酸アミド	379
119	N-[3-カルバモイル-5-ペニジル-チエン-2-イル]4-ヒドロキシ桂皮酸アミド	379
120	N-[3-カルバモイル-5-ペニジル-チエン-2-イル]p-クマロ酸アミド	379
121	N-[3-カルバモイル-5-ペニジル-チエン-2-イル]4-イソロビヘンソアミド	379
122	N-[3-カルバモイル-5-ペニジル-チエン-2-イル]2-(3,5-キシリル)アセトアミド	379
123	N-[3-カルバモイル-5-ペニジル-チエン-2-イル]フタルアミド酸アミド	380
124	N-[3-カルバモイル-5-ペニジル-チエン-2-イル]N-カルバモイルアミド酸アミド	373
125	N-[3-カルバモイル-5-ペニジル-チエン-2-イル]3-ジメチルアミノヘンソアミド	380
126	N-[3-カルバモイル-5-ペニジル-チエン-2-イル]4-ジメチルアミノヘンソアミド	380
127	N-[3-カルバモイル-5-ペニジル-チエン-2-イル]2-ジメチルアミノヘンソアミド	380
128	N-[3-カルバモイル-5-ペニジル-チエン-2-イル]N'-カルバミル-dl-ノルバリンアミド	375
129	N-[3-カルバモイル-5-ペニジル-チエン-2-イル]ビペロニル酸アミド	381
130	N-[3-カルバモイル-5-ペニジル-チエン-2-イル]N-カルバミル-dl-バリン	375
131	N-[3-カルバモイル-5-ペニジル-チエン-2-イル] α -フルオロ桂皮酸アミド	381
132	N-[3-カルバモイル-5-ペニジル-チエン-2-イル]3-メキシ-4-メチルヘンソアミド	381
133	N-[3-カルバモイル-5-ペニジル-チエン-2-イル]イントール-2-カルボキサミド	376
134	N-[3-カルバモイル-5-ペニジル-チエン-2-イル]4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルヘンソアミド	381
135	N-[3-カルバモイル-5-ペニジル-チエン-2-イル]イントール-3-カルボキサミド	376
136	N-[3-カルバモイル-5-ペニジル-チエン-2-イル]ヘンジルオキシアセトアミド	381
137	N-[3-カルバモイル-5-ペニジル-チエン-2-イル]イントール-5-カルボキサミド	376
138	N-[3-カルバモイル-5-ペニジル-チエン-2-イル]4-ジメチルアミノチルアミド	346
139	N-[3-カルバモイル-5-ペニジル-チエン-2-イル]イントール-4-カルボキサミド	376
140	N-[3-カルバモイル-5-ペニジル-チエン-2-イル]3-メキシサリチル酸アミド	383
141	N-[3-カルバモイル-5-ペニジル-チエン-2-イル]4-メキシサリチル酸アミド	383
142	N-[3-カルバモイル-5-ペニジル-チエン-2-イル]5-メキシサリチル酸アミド	383
143	N-[3-カルバモイル-5-ペニジル-チエン-2-イル]5-ヘンソイミダゾールカルボキサミド	377
144	N-[3-カルバモイル-5-ペニジル-チエン-2-イル]3-ヒドロキシ-4-メキシヘンソアミド	383
145	N-[3-カルバモイル-5-ペニジル-チエン-2-イル]インタリール-3-カルボキサミド	377

10

20

30

40

(54)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

146	N-[3-カルバモイル-5-ペンジルーチエン-2-イル]ハニリ酸アミド	383
147	N-[3-カルバモイル-5-ペンジルーチエン-2-イル]4-ヒドロキシフェノキシアセトアミド	385
148	N-[3-カルバモイル-5-ペンジルーチエン-2-イル]6-メトキシサリチル酸アミド	383
149	N-[3-カルバモイル-5-ペンジルーチエン-2-イル]4-イミダゾールアセトアミド	341
150	N-[3-カルバモイル-5-ペンジルーチエン-2-イル]N-(2-フロイル)クリシンアミド	384
151	N-[3-カルバモイル-5-ペンジルーチエン-2-イル]6-カルボキシフリン	379
152	N-[3-カルバモイル-5-ペンジルーチエン-2-イル] β -マレイミド ^{フロ} ヒドロアミド	384
153	N-[3-カルバモイル-5-ペンジルーチエン-2-イル]3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-2h-ヒドロ-6-カルボキサミド	385
154	N-[3-カルバモイル-5-(1フェニルエチル)-チエン-2-イル]1-アセチルヒドロリシン-4-カルボキサミド	400
155	N-[3-カルバモイル-5-(1フェニルエチル)-チエン-2-イル]1-ナフト酸アミド	401
156	N-[3-カルバモイル-5-(1フェニルエチル)-チエン-2-イル]2-ナフト酸アミド	401
157	N-[3-カルバモイル-5-(1フェニルエチル)-チエン-2-イル]4-クロロサリチル酸アミド	401
158	N-[3-カルバモイル-5-(1フェニルエチル)-チエン-2-イル]5-クロロサリチル酸アミド	401
159	N-[3-カルバモイル-5-(1フェニルエチル)-チエン-2-イル]3-クロロ-4-ヒドロキシベンズアミド	401
160	N-[3-カルバモイル-5-(1フェニルエチル)-チエン-2-イル]3-クロロサリチル酸アミド	401
161	N-[3-カルバモイル-5-(1フェニルエチル)-チエン-2-イル]N'-アセチルヒドロキシプロリン	402
162	N-[3-カルバモイル-5-(1フェニルエチル)-チエン-2-イル]キナルシン酸アミド	402
163	N-[3-カルバモイル-5-(1フェニルエチル)-チエン-2-イル]キノリン-3-カルボキサミド	402
164	N-[3-カルバモイル-5-(1フェニルエチル)-チエン-2-イル]キノリン-4-カルボキサミド	402
165	N-[3-カルバモイル-5-(1フェニルエチル)-チエン-2-イル]1-イソキノリンカルボキサミド	402
166	N-[3-カルバモイル-5-(1フェニルエチル)-チエン-2-イル]キノリン-6-カルボキサミド	402
167	N-[3-カルバモイル-5-(1フェニルエチル)-チエン-2-イル]キノリン-8-カルボキサミド	402
168	N-[3-カルバモイル-5-(1フェニルエチル)-チエン-2-イル]6-アセトアミドヘキサン酸アミド	402
169	N-[3-カルバモイル-5-(1フェニルエチル)-チエン-2-イル]N'-アセチル-dl-ロイシンアミド	402
170	N-[3-カルバモイル-5-(1フェニルエチル)-チエン-2-イル]N',N'-ジ- <i>n</i> -ブチル-1-アラニンアミド	402
171	N-[3-カルバモイル-5-(1フェニルエチル)-チエン-2-イル]N'- α -アセチル-1-アスパラギンアミド	403
172	N-[3-カルバモイル-5-(1フェニルエチル)-チエン-2-イル]シソノリン-4-カルボキサミド	403
173	N-[3-カルバモイル-5-(1フェニルエチル)-チエン-2-イル]2-キノキサリンカルボキサミド	403
174	N-[3-カルバモイル-5-(1フェニルエチル)-チエン-2-イル]3-メチルインテン-2-カルボキサミド	403
175	N-[3-カルバモイル-5-(1フェニルエチル)-チエン-2-イル]1-メチルイントール-2-カルボキサミド	404
176	N-[3-カルバモイル-5-(1フェニルエチル)-チエン-2-イル]1-メチルイントール-3-カルボキサミド	404
177	N-[3-カルバモイル-5-(1フェニルエチル)-チエン-2-イル]イントロリン-4-カルボキサミド	405
178	N-[3-カルバモイル-5-(1フェニルエチル)-チエン-2-イル]3-オキソ-1-イントカルボキサミド	405
179	N-[3-カルバモイル-5-(1フェニルエチル)-チエン-2-イル]1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフト酸アミド	405
180	N-[3-カルバモイル-5-(1フェニルエチル)-チエン-2-イル]2-イントニルアセトアミド	405
181	N-[3-カルバモイル-5-(1フェニルエチル)-チエン-2-イル]1-メチル-4-イミダゾールアセトアミド	369
182	N-[3-カルバモイル-5-(1フェニルエチル)-チエン-2-イル]アレカジンアミド	370

10

20

30

40

(55)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

183	N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル]3-ペソツイルフロピオニアミド*	407
184	N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル]4-メトキシ桂皮酸アミド*	407
185	N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル]2-メトキシ桂皮酸アミド*	407
186	N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル]ペソツ*[b]チオフェン-2-カルボキサミド*	407
187	N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル]2-イソフロビール-2-フェニルアセトアミド*	407
188	N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル]N'-アセチルアントラニル酸アミド*	408
189	N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル]4-アセトアミドペソツアミド*	408
190	N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル]馬尿酸アミド*	408
191	N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル]3-アセトアミドペソツアミド*	408
192	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]3,4-メチレンジオキシフェニルアセトアミド*	333
193	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]ニコチン尿酸アミド*	333
194	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]4-イソフロビオキシペソツアミド*	333
195	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]3-(ジエチルアミノ)フロピオニアミド*	298
196	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]2,5-ジメトキシペソツアミド*	335
197	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]2,6-ジメトキシペソツアミド*	335
198	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]3,4-ジメトキシペソツアミド*	335
199	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]3,5-ジメトキシペソツアミド*	335
200	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]2-メトキシフェノキシアセトアミド*	335
201	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]1-チミンアセトアミド*	337
202	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]イントール-3-アセトアミド*	328
203	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]3-(2-テノイル)-プロピオニアミド*	337
204	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]3-クロロ-4-メトキシペソツアミド*	339
205	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]5-メチルイントール-2-カルボキサミド*	328
206	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]5-クロロ-2-メトキシペソツアミド*	339
207	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]1-(2-カルボキシフェニル)プロール	340
208	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]4-(1-H-ヒドロ-1-イル)ペソツアミド*	340
209	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]1-メチル-3-イントールアセトアミド*	342
210	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]2-メチル-1h-ペソツイミタゾール-5-カルボキサミド*	329
211	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]2-(トリフルオロメチル)ペソツアミド*	343
212	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]3-(トリフルオロメチル)ペソツアミド*	343
213	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]4-(トリフルオロメチル)ペソツアミド*	343
214	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]クロモン-2-カルボキサミド*	343
215	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]5-ヒドロキシイントール-2-カルボキサミド*	330
216	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]クロモン-3-カルボキサミド*	343
217	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]3-ヒドロキシ-2-キノキサリンカルボキサミド*	343
218	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]1-フェニル-1-シクロヘンタンカルボキサミド*	343

10

20

30

40

(56)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

219	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチル-チエン-2-イル]2,3-ジクロロベンズアミド	344
220	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチル-チエン-2-イル]2,4-ジクロロベンズアミド	344
221	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチル-チエン-2-イル]2,5-ジクロロベンズアミド	344
222	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチル-チエン-2-イル]2,6-ジクロロベンズアミド	344
223	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチル-チエン-2-イル]3,4-ジクロロベンズアミド	344
224	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチル-チエン-2-イル]3,5-ジクロロベンズアミド	344
225	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチル-チエン-2-イル]4-オキソフェニルアミノ-2-フラン酸アミド	344
226	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチル-チエン-2-イル]4-(ジメチルアミノ)桂皮酸アミド	344
227	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチル-チエン-2-イル]N ² -クロアセチル-dl-2-アミノ-n-フルアミド	332
228	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチル-チエン-2-イル]3,4-メチレンジオキシ桂皮酸アミド	345
229	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチル-チエン-2-イル]7-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド	345
230	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチル-チエン-2-イル]4-ペソソイルフルアミド	345
231	N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル]ペソソ[b]オフエン-3-アセトアミド	331
232	N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル]N ² -ペソソイル-β-アラニンアミド	332
233	N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル]N ² -アセチル-dl-フェニルクリシンアミド	332
234	N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル]N ² -ペソソイル-dl-アラニンアミド	332
235	N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル]N ² -メチル馬尿酸アミド	332
236	N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル]o-ヒドロキシ馬尿酸アミド	334
237	N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル]N ² -(フラン-2-イル-アクリル)-グリシンアミド	334
238	N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル](3,5-ジメトキシフェニル)アセトアミド	335
239	N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル]3,5-ジメトキシ-4-メチルベンズアミド	335
240	N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル](2,4-ジメトキシフェニル)-アセトアミド	335
241	N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル]5-(2-チエノイル)フルアミド	337
242	N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル]4-(メチルスルホニル)ベンズアミド	339
243	N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル]フェニルスルホニルアセトアミド	339
244	N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル]3-イントールフルロビオンアミド	328
245	N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル]3-(メチルスルホニル)ベンズアミド	339
246	N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル]2-メチル-3-イントールアセトアミド	328
247	N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル]2-(メチルスルホニル)ベンズアミド	339
248	N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル]4-スルホンアミドベンズアミド	340
249	N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル]5-メチル-1-フェニルピラゾール-4-カルボキサミド	341
250	N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル]5-メチル-3-フェニルソリザゾール-4-カルボキサミド	342
251	N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル]2-ヒドロキシ-5-(1h-ヒドロ-1-イル)ベンズアミド	342
252	N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル]4-メチル-2-フェニル-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキサミド	342
253	N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル]N ² -アセチル-dl-フェニルクリシンアミド	346
254	N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル]2,3-ジメトキシ桂皮酸アミド	347
255	N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル]2-ベンズイミダゾールフルロビオンアミド	329

10

20

30

40

(57)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

256	N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル]2,5-ジメトキシ桂皮酸アミド*	347
257	N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル]3,4-ジメトキシ桂皮酸アミド*	347
258	N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル]3,5-ジメトキシ桂皮酸アミド*	347
259	N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル]2,4-ジメトキシ桂皮酸アミド*	347
260	N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル]3-(3,4-ジメトキシフェニル)フロビオンアミド*	349
261	N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル]9-フルオレンカルボキサミド*	349
262	N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル]6-クロロ(2H)-1-ベンゾピラノ-3-カルボキサミド*	349
263	N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル]ε-マレイミドカプロン酸アミド*	350
264	N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル]5-メトキシントール-2-カルボキサミド*	330
265	N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル]2,3,4-トリメトキシベンソアミド*	351
266	N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル]5-ヒドロキシントール-3-アセトアミド*	330
267	N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル]2,4,5-トリメトキシベンソアミド*	351
268	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]3,4,5-トリメトキシベンソアミド*	406
269	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]2,4,6-トリメトキシベンソアミド*	406
270	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]3-クロロベンゾン[b]チオエン-2-カルボキサミド*	406
271	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]3-(フェニルスルホニル)フロビオンアミド*	408
272	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]4-トルエンスルホニルアセトアミド*	408
273	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]4-メチルスルホニルフェニルアセトアミド*	408
274	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]5-フルオリントール-3-アセトアミド*	387
275	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]3-フルオリド-フロビオンアミド*	413
276	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]5-メトキシ-2-メチル-3-イントールアセトアミド*	417
277	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]5-メトキシ-1-イントノン-3-アセトアミド*	414
278	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]5-(4-クロロフェニル)-2-フルオロ酸アミド*	416
279	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]6-クロロキスレン酸アミド*	417
280	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]N'-(4-クロロフェニル)マレアミド酸アミド*	419
281	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]N'-p-トルフルケリシンアミド*	423
282	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]5-クロロイントール-2-カルボキサミド*	389

10

20

30

40

(58)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

283	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]N'-(1-ナフチル)マレアミド [*] 酸アミド	435
284	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]3-ヨードペニンスアミド [*]	442
285	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]4-ヨードペニンスアミド [*]	442
286	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]N-ミトトリルフルアミド [*] 酸アミド	449
287	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]N'-アセチル-dl-ヒスチジン	391
288	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]3-アセトアミノ-6-フロモペニンスアミド [*]	452
289	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]3-アセトアミド [*] -5-フロモペニンスアミド [*]	452
290	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]2-ヨードフェニルアセトアミド [*]	456
291	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]4-ヨードフェニルアセトアミド [*]	456
292	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]8-(3-カルボキサミド [*] プロピル)-1,3-ジメチルオクタノン	460
293	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]7-フロモキスレン酸アミド [*]	462
294	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]N'-ペニソツイル-dl-フェニルアラニンアミド [*]	463
295	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]インドール-3-チルアミド [*]	397
296	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]4-クロロインドール-3-アセトアミド [*]	403
297	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]dl-デスチオビオチン	408
298	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]4,6-ジクロロインドール-2-カルボキサミド [*]	424
299	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]N'-ペニソツイル-ヒスチジンアミド [*]	453

10

20

30

(59)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

PCT

(10) International Publication Number

WO 01/98290 A2

(51) International Patent Classification(5): C07D 333/00 (41) Designated States (including AN, AU, AT, BE, BG, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, ES, FI, GB, GD, GL, GR, HK, HN, HR, IS, IT, IE, JP, KH, KR, KN, KP, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MU, ME, MN, MO, MK, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TI, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW).

(52) International Application Number: PCT/EP01/06763

(12) International Filing Date: 14 June 2001 (14.06.2001)

(25) Filing Language: English

(16) Publication Language: English

(30) Priority Date: 04/06/2000 19 June 2000 (19.06.2000) 1G

(71) Applicant (for all designations): Sante S.p.A.; PHARMACEUTICA & EXPERTI S.p.A. (ITAT); Via Ruten Koch, 1, 1-20133 Milano (IT).

(72) Inventor(s) and
Inventor/Applicant: Dr. G. calzetti, FARNETTA, Donato (ITAT); Via Monza 200, 8-20147 Milano (IT);
PIVARIZZI, Paolo (ITAT); Piazza San Pietro 10/A, 16037, Varese (IT); VARASI, Mario (ITAT);
Via Monza, 24/A, I-20142 Milano (IT).

Published

without International search report and to be republished upon receipt of that report

For end-user code and other abbreviations, refer to the "Table of Abbreviations and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 01/98290 A2

(54) Title: THIOMURINE DERIVATIVES ACTIVE AS KINASE INHIBITORS, PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING THEM

(57) Abstract: Compounds which are 3-substituted-2-carbamido-thiophene derivatives or pharmaceutically acceptable salts thereof, together with pharmaceutical compositions comprising them are disclosed. These compounds or compositions are useful in the treatment of diseases caused by enzymer associated with an altered protein kinase activity such as cancer, cell proliferative disorders, Alzheimer's disease, viral infections, auto immune diseases and neurodegenerative disorders.

(60)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU01M8190

PCT/KR2003/006763

THIOPHENE DERIVATIVES ACTIVE AS KINASE INHIBITORS, PROCESS
FOR THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS
5 COMPRISING THEM

The present invention relates to thiophene derivatives active as kinase inhibitors and, more in particular, it relates to 3-amincarbonyl-2-carboxamido-thiophene derivatives, to a process for their preparation, to pharmaceutical compositions comprising them and to their use as therapeutic agents, particularly in the treatment of diseases linked to deregulated protein kinases.

15 The malfunctioning of protein kinases (PKs) is the hallmark of numerous diseases. A large share of the oncogenes and proto-oncogenes involved in human cancers code for PKs. The enhanced activities of PKs are also implicated in many non-malignant diseases, such as benign prostate hyperplasia, familial adenomatosis, polyposis, neurofibromatosis, psoriasis, vascular smooth cell proliferation associated with atherosclerosis, pulmonary fibrosis, arthritis glomerulonephritis and post-surgical stenosis and restenosis.
20 PKs are also implicated in inflammatory conditions and in the multiplication of viruses and parasites. PKs may also play a major role in the pathogenesis and development of neurodegenerative disorders.
For a general reference to PKs malfunctioning or
25 deregulation see, for instance, Current Opinion in Chemical Biology 1999, 3, 459 - 465.
It is an object of the invention to provide compounds which
30 are useful in therapy as agents against a host of diseases

(61)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WO 01/08220

PCT/KR2001/006163

-2-

caused by and/or associated to a deregulated protein kinase activity.

It is another object to provide compounds which are endowed with multiple protein kinase inhibiting activity.

5 The present inventors have now discovered that some 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene derivatives are endowed with multiple protein kinase inhibiting activity and are thus useful in therapy in the treatment of diseases associated with deregulated protein kinases.

10 More specifically, the 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene derivatives of this invention are useful in the treatment of a variety of cancers including, but not limited to: carcinoma such as bladder, breast, colon, kidney, liver, lung, including small cell lung cancer, esophagus, gall-bladder, ovary, pancreas, stomach, cervix, thyroid, prostate, and skin, including squamous cell carcinoma; hematopoietic tumors of lymphoid lineage, including leukemia, acute lymphocytic leukemia, acute lymphoblastic leukemia, B-cell lymphoma, T-cell-lymphoma, Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, hairy cell lymphoma and Burkett's lymphoma; hematopoietic tumors of myeloid lineage, including acute and chronic myelogenous leukemias, myelodysplastic syndrome and promyelocytic leukemia; tumors of mesenchymal origin, including fibrosarcoma and rhabdomyosarcoma; tumors of the central and peripheral nervous system, including astrocytoma, neuroblastoma, glioma and schwannomas; other tumors, including melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentosum, keratoacanthoma, thyroid follicular cancer and Kaposi's sarcoma.

20 Due to the key role of PKs in the regulation of cellular proliferation, these 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophenes are also useful in the treatment of a variety of cell proliferative disorders such as, for instance, benign tumors of prostate, hyperplasia, familial adenomatosis, polyposis,

25

30

35

(62)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/RS290

PCT/EP01/06763

-3-

neuro-fibromatosis, psoriasis, vascular smooth cell proliferation associated with atherosclerosis, pulmonary fibrosis, arthritis glomerulonephritis and post-surgical stenosis and restenosis.

5 The compounds of the invention can be useful in the treatment of Alzheimer's disease, as suggested by the fact that cdk5 is involved in the phosphorylation of tau protein (J. Biochem., 117, 741-749, 1995).

The compounds of this invention, as modulators of apoptosis, may also be useful in the treatment of cancer, viral infections, prevention of AIDS development in HIV-infected individuals, autoimmune diseases and neurodegenerative disorders.

10 The compounds of this invention may be useful in inhibiting tumor angiogenesis and metastasis.

The compounds of the invention are useful as cyclin dependent kinase (cdk) inhibitors and also as inhibitors of other protein kinases such as, for instance, protein kinase C in different isoforms, Met, PAK-4, PAK-5, ZC-1, STLK-2, DDR-2, Aurora 1, Aurora 2, Bub-1, PLK, Chkl, Chk2, HHR2, raf1, MEK1, MAPK, BGF-R, PDGF-R, FGF-R, IGF-R, VEGF-R, PI3K, weel kinase, Src, Abl, Akt, ILK, MK-2, IKK-2, Cdc7, Nek, and thus be effective in the treatment of diseases associated with other protein kinases.

15

20 Accordingly, the present invention provides a method for treating diseases caused by and/or associated with an altered protein kinase activity, by administering to a mammal in need thereof an effective amount of a 3-aminocarbonyl-3-carboxamido-thiophene derivative represented by formula (I):

25

30

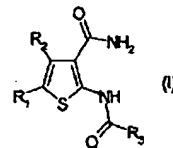
(63)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WO 01/08320

PCT/EP01/06763

- 4 -



wherein

R₁ and R₂ are, independently from each other, hydrogen, halogen or an optionally substituted group selected from aryl, straight or branched C₁-C₆ alkyl or aryl C₁-C₆ alkyl or, taken together with the thiophene bond to which they are linked, R₁ and R₂ form a -(CH₂)_m-(NR₂)_n-(CH₂)_p- group wherein m and p are, each independently, an integer from 1 to 3, n is 0 or 1 and m+n+p is an integer from 3 to 5; R₄ is hydrogen or an optionally substituted straight or branched C₁-C₆ alkyl group;

R₃ is a group, optionally further substituted, selected from:

- i) straight or branched C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl or C₂-C₆ alkylcarbonyl;
- ii) aryl;
- iii) 3 to 7 membered carbocycle;
- iv) 5 to 7 membered heterocycle with from 1 to 3 heteroatoms selected among nitrogen, oxygen and sulfur;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a preferred embodiment of the method described above, the disease caused by and/or associated with an altered protein kinase activity is selected from the group consisting of cancer, cell proliferative disorders, Alzheimer's disease, viral infections, auto-immune diseases and neurodegenerative disorders.

(64)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WO 01/82290

PCT/EP01/06763

-5-

Specific types of cancer that may be treated include carcinoma, squamous cell carcinoma, hematopoietic tumors of myeloid or lymphoid lineage, tumors of mesenchymal origin, tumors of the central and peripheral nervous system,
5 melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentosum, keratoacanthoma, thyroid follicular cancer and Kaposi's sarcoma.

In another preferred embodiment of the method described above, the cell proliferative disorder is selected from the
10 group consisting of benign prostate hyperplasia, familial adenomatous polyposis, neuro-fibromatosis, psoriasis, vascular smooth cell proliferation associated with atherosclerosis, pulmonary fibrosis, arthritis glomerulonephritis and post-surgical stenosis and
15 restenosis.

In addition, the method object of the present invention, also provides tumor angiogenesis and metastasis inhibition.

Several 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene derivatives
20 are known in the art, mostly as herbicides or synthetic intermediates and only few as therapeutic agents, particularly as anti-inflammatory agents.

See, for a general reference, Chemical Abstracts C.A.
108(1988):112332; 85(1976):123697; 112(1990):118758; DE-A-
25 4039734 and FR-A-2035767.

The international patent application WO 98/54116 in the name of Cadus Pharmaceutical Co. discloses thiophene derivatives possessing antitumor activity.

The international patent application WO 00/71532 in the
30 name of Pfizer Products Inc., discloses thiophene derivatives among which are ureido-thiophenes as anticancer agents.

(65)

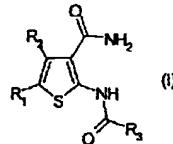
JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/MN120

PCT/KR2006763

-6-

The present invention thus provides a 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene derivative represented by formula (I):



5 wherein

R₁ and R₂ are, independently from each other, hydrogen, halogen or an optionally substituted group selected from aryl, straight or branched C₁-C₆ alkyl or aryl C₁-C₆ alkyl or, taken together with the thiophene bond to which they are linked, R₁ and R₂ form a -(CH₂)_m-(NR₄)_n-(CH₂)_p- group wherein m and p are, each independently, an integer from 1 to 3, n is 0 or 1 and m+n+p is an integer from 3 to 6; R₄ is hydrogen or an optionally substituted straight or branched C₁-C₆ alkyl group;

15 R₃ is a group, optionally further substituted, selected from:

- i) straight or branched C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl or C₁-C₆ alkylcarbonyl;
- ii) aryl;
- 20 iii) 3 to 7 membered carbocycle;
- iv) 5 to 7 membered heterocycle with from 1 to 3 heteroatoms selected among nitrogen, oxygen and sulfur;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

25

The compounds of formula (I), object of the present invention may, have asymmetric carbon atoms and may therefore exist either as racemic admixtures or as individual optical isomers.

(66)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01AKH290

PCT/EP01/06763

- 7 -

Accordingly, all the possible isomers and their admixtures and of both the metabolites and the pharmaceutically acceptable bio-precursors (otherwise referred to as pro-drugs) of the compounds of formula (I), as well as any therapeutic method of treatment comprising them, are also within the scope of the present invention.

As used herein, unless otherwise specified, with the term halogen atom we intend a chlorine, bromine, fluorine or iodine atom.

With the term straight or branched C₁-C₆ alkyl we intend a group such as, for instance, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, n-hexyl, n-heptyl, n-octyl and the like.

With the term straight or branched C₂-C₆ alkenyl group or C₂-C₆ alkynyl group we intend, for instance, vinyl, allyl, isopropenyl, 1-, 2- or 3-butenyl, isobutylene, ethynyl, 1- or 2-propynyl, butynyl and the like.

With the term 3 to 7 membered carbocycle we intend either a saturated or partially unsaturated cycloalkyl group such as, for instance, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl, cyclohexenyl or cycloheptyl as well as bridged cycloalkyl groups, e.g. norbornene.

With the term aryl, either as such or as arylalkyl group, we intend a mono-, bi- or poly- either carbocyclic as well as heterocyclic hydrocarbon with from 1 to 4 ring moieties, either fused or linked to each other by single bonds, wherein at least one of the carbocyclic or heterocyclic rings is aromatic.

Not limiting examples of aryl groups are, for instance, phenyl, indanyl, biphenyl, α- or β-naphthyl, fluorenyl, 9,10-dihydroanthracenyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, indolyl, imidazolyl, imidazopyridyl, 1,2-methylenedioxophenyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyrrolyl, pyrrolyl-phenyl, furyl, phenyl-furyl,

(67)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/M8190

PCT/EP01/06363

- 8 -

benzotetrahydrofuranyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl,
chromenyl, thietyl, benzothienyl, isoindolinyl,
benzoimidazolyl, tetrazolyl, tetrazolylphenyl,
pyrrolidinyl-tetrasolyl, isoindolinyl-phenyl, quinolinyL
5 iocquinolinyL, 2,6-diphenyl-pyridyl, quinoxalinyl,
pyrazinyl, phenyl-quinolinyL, benzofurazanyl, 1,2,3-
triazolyl, 1-phenyl-1,2,3-triazolyl, and the like.

With the term 5 to 7 membered heterocycle, hence
10 encompassing aromatic heterocycles also referred to as aryl
groups, we further intend a saturated or partially
unsaturated 5 to 7 membered carbocycle wherein one or more
carbon atoms are replaced by heteroatoms such as nitrogen,
oxygen and sulfur.

Examples of 5 to 7 membered heterocycles, optionally
15 benzocondensed or further substituted, are 1,3-dioxolane,
pyran, pyrrolidine, pyrroline, imidazolidine, pyrazolidine,
pyrazoline, piperidine, piperazine, morpholine,
tetrahydrofuran, azabicyclononane and the like.

According to the above meanings provided to the R₁, R₂ and
20 R₃ substituents, any of the above groups may be further
optionally substituted in any of the free positions by one
or more groups, for instance 1 to 6 groups, selected from:
halogen, nitro, exo groups (-O), carboxy, cyano, alkyl,
perfluorinated alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl,
25 heterocyclyl, amino groups and derivatives thereof such as,
for instance, alkylamino, dialkylamino, arylamino,
diarylarnino, ureido, alkylureido or arylureido;
carbonylamino groups and derivatives thereof such as, for
instance, formylamino, alkylcarbonylamino,
30 alkenylcarbonylamino, arylcarbonylamino,
alkoxycarbonylamino; hydroxy groups and derivatives thereof
such as, for instance, alkoxy, aryloxy, alkylcarbonyloxy,
arylcabonyloxy, cycloalkenyloxy or alkylideneaminocxy;
carbonyl groups and derivatives thereof such as, for
35 instance, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkoxy carbonyl,

(68)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WO 01/08290

PCT/EP01/06763

-9-

aryloxycarbonyl, cycloalkyloxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, sulfurated derivatives such as, for instance, alkylthio, arylthio, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, alkylsulfinyl, arylsulfinyl, 5 arylsulfonyloxy, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl or dialkylaminosulfonyl. In their turn, whenever appropriate, each of the above substituents may be further substituted by one or more of the aforementioned groups.

Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of 10 formula (I) are the acid addition salts with inorganic or organic, e.g. nitric, hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, perchloric, phosphoric, acetic, trifluoroacetic, propionic, glycolic, lactic, oxalic, malonic, maleic, tartaric, citric, benzoic, cinnamic, mandelic, methanesulfonic, 15 isethionic and salicylic acid, as well as the salts with inorganic or organic bases, e.g. alkali or alkaline-earth metals, especially sodium, potassium, calcium or magnesium hydroxides, carbonates or bicarbonates, acyclic or cyclic amines, preferably methylamine, ethylamine, diethylamine, 20 triethylamine or piperidine.

Preferred compounds of the invention of formula (I) are the 25 compounds wherein R₁ and R₂ are selected, each independently, from hydrogen, C₁-C₄ alkyl or optionally substituted aryl or aryl C₁-C₄ alkyl groups and R₃ has the above reported meanings.

Also preferred are the compounds of formula (I) wherein R₁ and R₂, together, form a -(CH₂)_n-(NR₄)_p-(CH₂)_q- group, n is 0 30 or 1, R₄ if present is C₁-C₄ alkyl, preferably methyl, n+p is 4 and R₃ has the above reported meanings.

Within the aforementioned compounds of formula (I) particularly preferred are those wherein R₁ is isopropyl 35 and R₂ is hydrogen, of formula (Ia) below

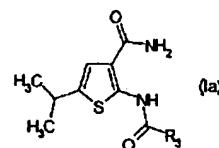
(69)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WO 01/08390

PCT/EP01/06763

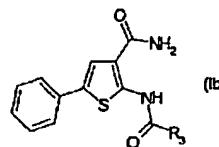
-10-



(Ia)

and wherein R₃ is as above defined.

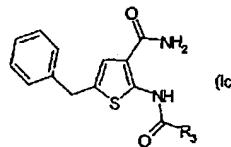
Another class of preferred compounds of formula (I) are
5 those wherein R₁ is phenyl and R₂ is hydrogen, of formula
(Ib) below



(Ib)

and wherein R₃ is as above defined; provided that R₃ is
other than methyl, phenyl, 2-carboxyethyl, 2-thienyl,
10 2-furyl, pyrrolidin-1-yl-methyl or piperidyl-1-yl-methyl.

Another class of preferred compounds of formula (I) are
those wherein R₁ is phenylmethyl and R₂ is hydrogen, of
formula (Ic) below



(Ic)

15 and wherein R₃ is as above defined.

(70)

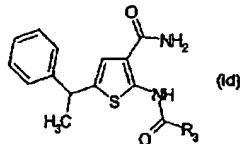
JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/82290

PCT/EP01/06763

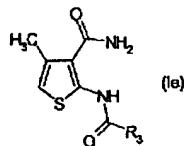
-11-

Another class of preferred compounds of formula (I) are those wherein R₁ is 1-phenyl-ethyl and R₂ is hydrogen, of formula (Id) below



5 and wherein R₃ is as above defined.

Another class of preferred compounds of formula (I) are those wherein R₁ is hydrogen and R₂ is methyl, of formula (Ie) below



10 and wherein R₃ is as above defined; provided that R₃ is other than n-propyl, n-butyl or optionally further substituted nitrophenyl.

15 Another class of preferred compounds of formula (I) are those wherein R₁ is hydrogen and R₂ is 4-fluorophenyl, of formula (If) below

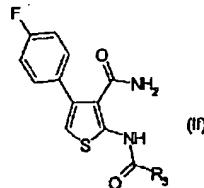
(71)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WO 01/98290

PCT/EP01/06163

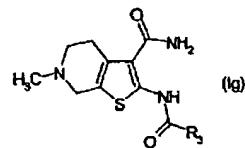
- 12 -



(II)

and wherein R₃ is as above defined.

Another class of preferred compounds of formula (I) are those wherein R₁ and R₂ together form a -(CH₂)_n(NR₄)_m-(CH₂)_p- group wherein n is 2, m and p are both 1. R₄ is methyl, of formula (Ig) below



(Ig)

and wherein R₃ is as above defined; provided that R₃ is other than ethoxycarbonyl, ethoxycarbonylmethyl or methylcarbonylmethyl.

The aforementioned compounds of formula (Ib) wherein R₁ is methyl or phenyl are disclosed as synthetic intermediates in J. Chem. Soc., Perkins Trans. 1 (1987), 7, 1457-63; the compound of formula (Ib) wherein R₃ is 2-carboxyethyl is reported in Chemical Abstracts C.A. 113(1990):40617, as synthetic intermediate; the compounds of formula (Ib) wherein R₁ is 2-thienyl, 2-furyl, pyrrolidin-1-yl-methyl or 20 piperidyl-1-yl-methyl are all known as commercially available compounds.

(72)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/08290

PTT/KP01/06763

-13-

The aforementioned compounds of formula (Ie) wherein R₃ is n-propyl or n-butyl are disclosed in the international patent application WO 93/03040 by Taisho Pharmaceutical; the compounds of formula (Ie) wherein R₃ is an optionally further substituted nitrophenyl group are disclosed as synthetic intermediates in Chemical Abstracts C.A. 125(1996):168012.

The aforementioned compounds of formula (Ig) wherein R₃ is ethoxycarbonyl (-COOEt), ethoxycarbonylmethyl (-CH₂-COOEt) or methylcarbonylmethyl (-CH₂-CO-CH₃) are known as chemical intermediates, as reported in Chemical Abstracts C.A. 112(1990):216410.

All of the preferred compounds of the invention, whenever appropriate in the form of pharmaceutically acceptable salts, e.g. hydrobromide or hydrochloride salts, are herewith conveniently indicated and defined as products by process, that is as products of formula (I) which are obtainable, for instance through a defined a process. More in particular, specific preferred compounds (I) of the invention are the compounds which are obtainable, for instance through a combinatorial chemistry technique, by reacting each of the amino-thiophene derivatives of formula (II), as set forth in table I, with any one of the carboxylic acid derivatives of formula R₁-COOH (III), as set forth in table II.

Table I
30 Amino-thiophene derivatives of formula (II)

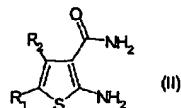
(78)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WO 01/88290

PCT/EP01/06763

-14-



R_1	R_2
Isopropyl	Hydrogen
Phenyl	Hydrogen
Phenylmethyl	Hydrogen
1-phenylethyl	Hydrogen
Methyl	Methyl
Hydrogen	Methyl
Hydrogen	4-Fluorophenyl
$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$	

Table II

5 Carboxylic acid derivatives of formula $R_3\text{-COOH}$ (III)

Entry	$R_3\text{-COOR}$	Entry	$R_3\text{-COOR}$
1.	ACETIC	5.	CYCLOPROPANECARBOXYLIC
2.	PROPIONIC	6.	ISOBUTYRIC
3.	2-BUTYNOLIC	7.	3,3-DIMETHYLADRYLIC
4.	CYANOACETIC	8.	2-KETOBUTYRIC
Table II cont.			
9.	N,N-DIMETHYLGLYCINE	45.	UROCANIC
10.	2-CHLOROPROPIONIC	46.	2-METHYLPYRAZINE-5-CARBOXYLIC
11.	PYRROLE-2-CARBOXYLIC	47.	5-NORBORNENE-2-CARBOXYLIC
12.	1'-CYANOCYCLOPROPANECARBOXYLIC	48.	2-FLUOROBENZOIC
13.	PYRROLE-3-CARBOXYLIC	49.	3-FLUOROBENZOIC
14.	4-PYRAZOLECARBOXYLIC	50.	4-FLUOROBENZOIC

(74)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/88290

PCT/JP01/06163

- 15 -

13.	IMIDAZOL-4-CARBOXYLIC	51.	3,5-DIMETHYLSOXAZOLE-4-CARBOXYLIC
16.	CYCLOPENTANECARBOXYLIC	52.	THIOPHEN-3-AETIC
17.	N-ACETYLGLYCINE	53.	THIOPHEN-3-AETIC
18.	BENZOIC	54.	3-CYCLOPENTYLPROPONIC
19.	PROLINE	55.	CYCLOHEPTANE CARBOXYLIC
20.	NICOTINIC	56.	2,2-DIMETHYLEDANOIC
21.	ISONicotinic	57.	ALPHAL BIS(2-PROPYLDENEAMINOXY)PROPY CONE
22.	2-PYRAZINECARBOXYLIC	58.	N-(2-DIMETHYLSUCCINAMIC
23.	1-METHYLPIRROLE-2-CARBOXYLIC	59.	PHENYLPROPONIC
24.	3-METHYL-L-PROPYLIC	60.	N-CARBAMYL-D,L-ALPHA-AMINO-N-BUTYRIC
25.	3-METHYLSOXAZOLE-4-CARBOXYLIC	61.	3-CYANOBENZOIC
26.	3-METHYLSOXAZOLE-4-CARBOXYLIC	62.	4-CYANO BENZOIC
27.	5-METHYLSOXAZOLE-3-CARBOXYLIC	63.	N-(METHYL-L-PROLINE MONOHYDRATE
28.	3-AMINOPYRAZOLE-4-CARBOXYLIC	64.	TRANS-CINNAMIC
29.	THIOPHEN-3-CARBOXYLIC	65.	3-PYRIDYLACRYLIC
30.	THIOPHEN-3-CARBOXYLIC	66.	3-(4-TRIPTYCHONYL)ACRYLIC
31.	CYCLOPENTYLACETIC	67.	2,3-DIMETHYLBENZOIC
32.	D,L-PYROGLUTAMIC	68.	2,4-DIMETHYLBENZOIC
33.	1-(AMINOCARBONYL)-1-CYCLOPROPANE CARBOXYLIC	69.	2,5-DIMETHYLBENZOIC
34.	N-ME-PRO-OH	70.	2,6-DIMETHYLBENZOIC
35.	2-IMIDAZOLIDINE-4-CARBOXYLIC	71.	3,4-DIMETHYLBENZOIC
36.	N-ACETYL-D,L-ALANINE	72.	3,6-DIMETHYLBENZOIC
37.	3-UREIDOPROPIONIC	73.	2-VINYLPROPONIC
38.	O-TOLUIC	74.	HYDROCINNAMIC
39.	M-TOLUIC	75.	O-TOLYLACETIC
40.	P-TOLUIC	76.	M-TOLYLACETIC
41.	PHENYLACETIC	77.	P-TOLYLACETIC
42.	SALICYLIC	78.	3-PYRIDINEPROPONIC
43.	3-HYDROXYBENZOIC	79.	O-XANIC
44.	4-HYDROXYBENZOIC	80.	3-METHYLSALICYLIC

Table II cont.

81.	4-METHYLSALICYLIC	117.	INDOLE-6-CARBOXYLIC
82.	5-METHYLSALICYLIC	118.	INDOLE-4-CARBOXYLIC
83.	3-METHOXYBENZOIC	119.	INDOLE-3-CARBOXYLIC
84.	3-HYDROXY-4-METHYLBENZOIC	120.	BENZOFURAN-2-CARBOXYLIC

(75)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/00290

PCT/JP2004/06763

- 16 -

85.	P-ANISIC	121.	5-BENZIMIDAZOLECARBOXYLIC
86.	PHENOXYACETIC	122.	INDOZONE-3-CARBOXYLIC
87.	2-HYDROXYPHENYLACETIC	123.	1-PHENYL-4-CYCLOPROPANECARBOXYLIC
88.	3-HYDROXYPHENYLACETIC	124.	ALPHA-METHYLCINNAMIC
89.	4-HYDROXYPHENYLACETIC	125.	4-JUJUAZOLEACETIC HYDROCHLORIDE
90.	DL-MANDELIC	126.	6-CARBOXYPURINE
91.	3-HYDROXY-TOLUC	127.	2-ACETYLBENZOIC
92.	ALPHA-FLUOROPHENYLACETIC	128.	4-ACETYLBENZOIC
93.	2-FLUOROPHENYLACETIC	129.	O-COUMARIC
94.	3-FLUOROPHENYLACETIC	130.	3-HYDROXYCINNAMIC
95.	4-FLUOROPHENYLACETIC	131.	4-HYDROXYCINNAMIC
96.	5-(2-THIENYL)ACRYLIC	132.	P-COUMARIC
97.	3-(3-TRIAETHYLACRYLIC	133.	4-ISOPROPYLBENZOIC
98.	3-(2-THIENYL)PROPAHOIC	134.	2,3,5-XLYLYACETIC
99.	CYCLOHEPTYLACETIC	135.	PHTHALAMIC
100.	2-CHLOROBENZOIC	136.	3-DIMETHYLAMINOBENZOIC
101.	3-CHLOROBENZOIC	137.	4-DIMETHYLAMINOBENZOIC
102.	4-CHLOROBENZOIC	138.	2-DIMETHYLAMINOBENZOIC
103.	N-PROPYLMALEAMIC	139.	PIPERONYLIC
104.	N-ACETY-L-ALYLGLYCINE	140.	ALPHA-FLUOROCINNAMIC
105.	AC-DL-PRO-OH	141.	3-METHOXY-4-METHYLBENZOIC
106.	L-PERIDINEPROPRONIC	142.	4-HYDROXY-3,5-DIMETHYLBENZOIC
107.	2-CHLORONICOTINC	143.	BENZOLOYXACETIC
108.	6-CHLORONICOTINC	144.	4-DIMETHYLAMINOBUTYRIC HYDROCHLORIDE
109.	N-CARBAMOYLMALEAMIC	145.	3-METHOXY-SALICYLIC
110.	N-ACETOACETYLGLYCINE	146.	4-METHOXY-SALICYLIC
111.	N-AEOTYL-DL-VALINE	147.	5-METHOXY-SALICYLIC
112.	N-CARBAMYL-DL-NORVALINE	148.	3-HYDROXY-4-METHOXYBENZOIC
113.	N-CARBAMYL-DL-VALINE	149.	VANILLIC
114.	DL-ALANYL-DL-ALANINE	150.	4-HYDROXYPHENOXYACETIC
115.	INDOLE-3-CARBOXYLIC	151.	6-METHOXY-SALICYLIC
116.	INDOLE-3-CARBOXYLIC	152.	N-(2-FUROYL)GLYCINE

Table II cont.

153.	BETA-MALEICDOPRIONIC	155.	ARECAIDINE HYDROCHLORIDE
154.	3,4-DIHYDRO-2,3-DIMETHYL-4-OXO-2H-PYRAZ-4-CARBOXYLIC	156.	3-BENZOYLPROPONIC
155.	5-ACETYLTIOPHENE-2-CARBOXYLIC	157.	4-METHOXYCINNAMIC
156.	1-ACETYLPERIDINE-4-CARBOXYLIC	158.	2-METHOXYCINNAMIC

(76)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01A8290

PCT/KR2006/006763

- 17 -

157.	1-NAPHTHOIC	192.	BENZO[B]THIOPHENE-2-CARBOXYLIC
158.	2-NAPHTHOIC	193.	2-ISOPROPYL-2-PHENYLACETIC
159.	6-CHLOROSALICYLIC	194.	4-ACETYLANTHRANILIC
160.	5-CHLOROSALICYLIC	195.	4-ACETAMIDOBENZOIC
161.	3-CHLORO-4-HYDROXYBENZOIC	196.	HIPPURIC
162.	3-CHLOROSALICYLIC	197.	3-ACETAMIDOBENZOIC
163.	AC-HYD-OH	198.	4-CHLOROACETYL-OL-2-AMINO-GLYTIC
164.	QUINALDIC	199.	3,4-DIMETHYLEDIOXYPHENYLACETIC NICOTINURIC
165.	QUINOLINE-3-CARBOXYLIC	200.	
166.	QUINOLINE-4-CARBOXYLIC	201.	4-ISOPROPYOXYBENZOIC
167.	1-ISOGUANOLINECARBOXYLIC	202.	3-(DIETHYLAMINO)PROPIONIC HYDROCHLORIDE
168.	QUINOLINE-6-CARBOXYLIC	203.	2,3-DIMETHOXYBENZOIC
169.	QUINOLINE-8-CARBOXYLIC	204.	2,6-DIMETHOXYBENZOIC
170.	8-ACTYLBENZOHEXANOIC	205.	3,4-DIMETHOXYBENZOIC
171.	N-ACETYL-DLLEUCINE	206.	3,6-DIMETHOXYBENZOIC
172.	N,N-DI-N-PROPYL-L-ALANINE	207.	2-METHOXYPHENYLACETIC
173.	MALPHACETYLL-ASPARAGINE	208.	THYMINE-4-AETIC
174.	CINNOLINE-4-CARBOXYLIC	209.	5-PHENYL-PROPIONIC
175.	2-QUINOLINECARBOXYLIC	210.	3-CHLORO-4-METHOXYBENZOIC
176.	3-METHYLLINDENE-2-CARBOXYLIC	211.	5-CHLORO-2-METHOXYBENZOIC
177.	INDOLE-3-AETIC	212.	1-(2-CARBOXYPHENYL)PYRROLE
178.	1-METHYLINDOLE-2-CARBOXYLIC	213.	4-(1H-PYRROL-1-YL)BENZOIC
179.	5-METHYLINDOLE-2-CARBOXYLIC	214.	3-INDOLEPROPIONIC
180.	1-METHYLINDOLE-3-CARBOXYLIC	215.	2-METHYL-3-INDOLEACETIC
181.	INDAZOLONE-4-CARBOXYLIC	216.	1-METHYL-3-INDOLEACETIC
182.	3-OXO-7-INDANCARBOXYLIC	217.	2-(TRIFLUOROMETHYL)BENZOIC
183.	2-METHYL-1H-BENZIMIDAZOLE-5-CARBOXYLIC	218.	3-(TRIFLUOROMETHYL)BENZOIC
184.	1,2,3,4-TETRAHYDRO-2-NAPHTHOIC	219.	4-(TRIFLUOROMETHYL)BENZOIC
185.	2-INDANYLACETIC	220.	CHROMONE-3-CARBOXYLIC
186.	1-METHYL-4-MIDAZOLE-ACETIC HYDROCHLORIDE	221.	CHROMONE-3-CARBOXYLIC
187.	5-HYDROXYINDOLE-2-CARBOXYLIC	222.	3-HYDROXY-3-QUINOLINECARBOXYLIC

Table II cont.

223.	2-BENZIDAZOLEPROPIONIC	258.	5-METHYL-3-PHENYLISOXAZOLE-4-CARBOXYLIC
224.	1-PHENYL-1-CYCLOPENTANECARBOXYLIC	259.	2-HYDROXY-3-(1H-PYRROL-1-YL)BENZOIC
225.	2,3-DICHLOROBENZOIC	260.	4-METHYL-3-PHENYL-1,2,3-TRIAZOLE-5-CARBOXYLIC
226.	2,4-DICHLOROBENZOIC	261.	INDOLE-3-BUTYRIC

(77)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01AB390

PCT/JP01/06763

- 18 -

227.	2,6-DICHLOROBENZOIC	202.	AC-DL-PHE-OH
228.	2,6-DICHLOROBENZOIC	203.	2,3-DIMETHOXYCINNAMIC
229.	3,4-DICHLOROBENZOIC	204.	2,5-DIMETHOXYCINNAMIC
230.	3,6-DICHLOROBENZOIC	205.	3,4-DIMETHOXYCINNAMIC
231.	5-METHOKYINDOLE-2-CARBOXYLIC	206.	3,5-DIMETHOXYCINNAMIC
232.	5-HYDROXYINDOLE-3-ACETIC	207.	2,4-DIMETHOXYCINNAMIC
233.	4-OXO-4-PHENYLAMINO-3-BUTENOIC	208.	4-CHLOROINDOLE-3-ACETIC
234.	4-(DIMETHYLAMINO)CINNAMIC	209.	3-O-(4-DIMETHOXYPHENYL)PROPIONIC
235.	3,4-METHYLENEDIOXYCINNAMIC	210.	4-FLUORENECARBOXYLIC
236.	7-METHOXYBENZOFURAN-2-CARBOXYLIC	211.	6-CHLORO-2H-1-BENZOPYRAN-3-CARBOXYLIC
237.	4-BENZYLBUTYRIC	212.	EPITOIC-MALEIMIDOCAPROIC
238.	BENZO(B)THIOPHENE-3-ACETIC	213.	2,3,4-TRIMETHOXYBENZOIC
239.	5-FLUORINDOLE-3-ACETIC	214.	2,4,5-TRIMETHOXYBENZOIC
240.	N-BENZOYL-BETA-ALANINE	215.	3,4,5-TRIMETHOXYBENZOIC
241.	AC-DL-PHE-OH	216.	2,4,6-TRIMETHOXYBENZOIC
242.	B2-ALA-OH	217.	3-CHLOROBENZO(B)THIOPHENE-2-CARBOXYLIC
243.	N-METHYLHIPPURIC	218.	3-(PHENYLSULFONYL)PROPIONIC
244.	O-HYDROXYHIPPURIC	219.	4-TOLUENSULFONYLACETIC
245.	FA-GLY-OH	220.	4-METHYLSULFONYLPHENYLACETIC
246.	5-CHLORINDOLE-2-CARBOXYLIC	221.	D-DEITHIOTBIOTIN
247.	(R,S)-DIMETHOXYPHENYLACETIC	222.	S-PHTHALIMIDO-PROPIONIC
248.	3,5-DIMETHOXY-4-(1-BENZOYL-2-METHOXYPHENYL)ACETIC	223.	5-METHoxy-2-METHYL-3-INDOLEACETIC
249.	(2,4-DIMETHOXYPHENYL)ACETIC	224.	5-METHoxy-1-INDANONE-3-ACETIC
250.	N-ACETYL-L-HISTIDINE	225.	5-(4-CHLOROPHENYL)-2-FUROIC
251.	5-(2-THENDYL)BUTYRIC	226.	6-CHLOROKYNURENIC
252.	4-METHYLSULFONYLBENZOIC	227.	N-(4-CHLOROPHENYL)MALEAMIC
253.	PHENYLSULFONYLACETIC	228.	N-P-TOSYLGLYCINE
254.	3-(METHYLSULFONYL)BENZOIC	229.	4,6-DICHLORINDOLE-2-CARBOXYLIC
255.	2-(METHYLSULFONYL)BENZOIC	230.	N-(NAPHTHYL)MALEAMIC
256.	4-CARBOXYBENZENESULFONAMIDE	231.	9-IODOBENZOIC
257.	5-METHYL-1-PHENYLPIRAZOLE-4-CARBOXYLIC	232.	4-IODOBENZOIC

Table II cont.

293.	N-(4-TOLYL)PHthalamic	295.	4-KODOPHENYLACETIC
294.	S-ACETAMINO-8-BROMOBENZOIC	296.	8-(3-CARBOXYPROPYL)-1,3-DIMETHYLXANTHINE

(78)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

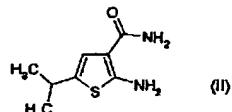
WU 01/86290

PCT/EP01/06163

- 19 -

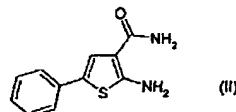
295.	2-ACETAMIDO-5-BROMOBENZOIC	300.	7-BROMOKYNURENIC
296.	BZ-45-OH	301.	N-BENZOYL-DL-PHENYLALANINE
297.	2-IODOPHENYLACETIC	--	

More specifically, herewith provided are novel compounds of formula (I) which are obtainable through a process comprising reacting the 2-amino-thiophene derivative of formula (II)



with each one of the carboxylic acids listed in table II.

10 Also provided are novel compounds of formula (I) which are obtainable through a process comprising reacting the 2-amino-thiophene derivative of formula (II)



15 with each one of the carboxylic acids listed in table II other than acetic, benzoic or thiophene-2-carboxylic acid.

Also provided are novel compounds of formula (I) which are obtainable through a process comprising reacting the 2-amino-thiophene derivative of formula (II)

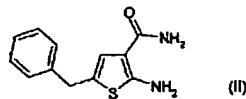
(79)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WO 01/88290

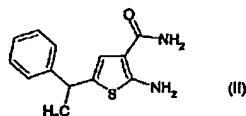
PCT/EP01/06763

-20-



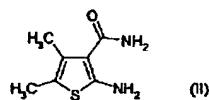
with each one of the carboxylic acids of table II.

5 Also provided are novel compounds of formula (I) which are obtainable through a process comprising reacting the 2-amino-thiophene derivative of formula (II)



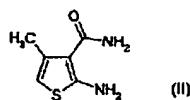
with each one of the carboxylic acids of table II.

10 Also provided are novel compounds of formula (I) which are obtainable through a process comprising reacting the 2-amino-thiophene derivative of formula (II)



with each one of the carboxylic acids of table II.

15 Also provided are novel compounds of formula (I) which are obtainable through a process comprising reacting the 2-amino-thiophene derivative of formula (II)



20 with each one of the carboxylic acids of table II.

(80)

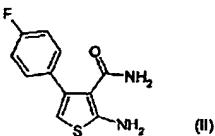
JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/88290

PCT/EP01/06763

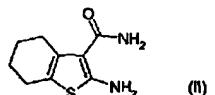
-21-

Also provided are novel compounds of formula (I) which are obtainable through a process comprising reacting the 2-amino-thiophene derivative of formula (II)



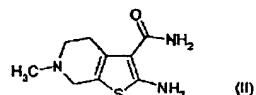
s with each one of the carboxylic acids of table II.

Also provided are novel compounds of formula (I) which are obtainable through a process comprising reacting the 2-amino-thiophene derivative of formula (II)



with each one of the carboxylic acids of table II.

Also provided are novel compounds of formula (I) which are obtainable through a process comprising reacting the 2-amino-thiophene derivative of formula (II)



with each one of the carboxylic acids of table II.

As set forth above, it is a further object of the present invention a process for preparing the 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene derivatives of formula (I).

(81)

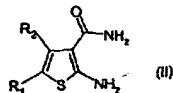
JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/88290

PCT/EP01/06763

-22-

The compounds of formula (I) and the salts thereof may be obtained, for instance, by a process comprising reacting a compound of formula (II)



5 with a compound of formula (III)
 $\text{R}_3\text{-COX}$ (III)

wherein R_1 , R_2 and R_3 are as defined above and X is hydroxy or a suitable leaving group; and, if desired, converting a 2-aminothiophene derivative of formula (I) into another such derivative of formula (I), and/or into a salt thereof.

10 Examples of specific leaving groups X within the compounds of formula (III) are halogen atoms.

15 Preferably, X is hydroxy, chlorine or bromine.

It is clear to the person skilled in the art that if a compound of formula (I), prepared according to the above process, is obtained as an admixture of isomers, their separation into the single isomers of formula (I) carried 20 out according to conventional techniques, is still within the scope of the present invention.

Likewise, the conversion into the free compound (I) of a corresponding salt thereof, according to well-known procedures in the art, is still within the scope of the 25 invention.

The above process is an analogy process which can be carried out according to well known methods.

30 The reaction between a compound of formula (II) and a carboxylic of formula (III) wherein X is hydroxy can be carried out in the presence of a coupling agent such as,

(82)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU01MS20

PCT/EP01/06763

- 23 -

for instance, carbodiimide, i.e. 1,3-dicyclohexylcarbodiimide, 1,3-diisopropylcarbodiimide, 1-(*3*-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide, *N*-cyclohexylcarbodiimide-*N'*-propyloxymethyl polystyrene or *N*-cyclohexylcarbodiimide-*N'*-methyl polystyrene, in a suitable solvent such as, for instance, dichloromethane, chloroform, tetrahydrofuran, diethyl ether, 1,4-dioxane, acetonitrile, toluene, or *N,N*-dimethylformamide at a temperature ranging from about -10°C to reflux for a suitable time, i.e. from about 30 min. to about 96 hours. The said reaction is optionally carried out in the presence of a suitable catalyst, for instance 4-dimethylaminopyridine, or in the presence of a further coupling reagent such as *N*-hydroxybenzotriazole.

The reaction between a compound of formula (II) and a compound of formula (III) can be also carried out, for example, through a mixed anhydride method, by using an alkyl chloroformate, such as ethyl, iso-butyl, or iso-propyl chloroformate, in the presence of a tertiary base,

such as triethylamine, *N,N*-diisopropylethylamine or pyridine, in a suitable solvent such as, for instance, toluene, dichloromethane, chloroform, tetrahydrofuran, acetonitrile, diethyl ether, 1,4-dioxane, or *N,N*-dimethylformamide, at a temperature ranging from about -30°C to room temperature.

The reaction between a compound of formula (II) and a carboxylic derivative of formula (III) wherein X is a suitable leaving group can be carried out in the presence of a tertiary base, such as triethylamine, *N,N*-diisopropylethylamine or pyridine, in a suitable solvent, such as toluene, dichloromethane, chloroform, diethyl ether, tetrahydrofuran, acetonitrile, or *N,N*-dimethylformamide, at a temperature ranging from about -10°C to reflux.

(88)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/SH190

PTT/KP01/06763

- 24 -

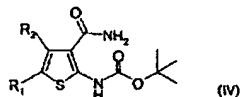
Also the optional conversion of a compound of formula (I) into another compound of formula (I) can be carried out according to known methods.

5 As an example, an alkylthio or an arylthio group may be converted into the corresponding alkylsulfonyl and arylsulfonyl group by reaction, for example, with *m*-chloroperbenzoic acid in a suitable solvent such as dichloromethane or chloroform, at a temperature varying
10 between about -5°C and room temperature.

The optional salification of a compound of formula (I) or the conversion of its salt into the free compound, as well as the separation of a mixture of isomers into the single isomers, may all be carried out by conventional methods.

15 The compounds of formula (II) and (III) according to the process object of the present invention are known compounds or can be obtained according to known methods.

For example, a compound of formula (II) wherein R₁ and R₂
20 are as defined above can be obtained from a compound of formula (IV)



by treatment with an organic or mineral acid, for instance trifluoroacetic acid or hydrochloric acid, in a suitable solvent
25 such as tetrahydrofuran, dichloromethane, at a temperature varying between -10°C and reflux, for a time ranging from about 1 hour to about 24 hours.

A compound of formula (IV), in its turn, can be obtained by
30 treating the corresponding carboxylic derivative of formula (V), wherein R₁ and R₂ are as defined above and Z is chlorine, methoxy, or ethoxy

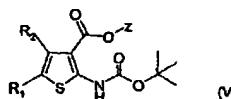
(84)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/88290

PCT/EP01/06763

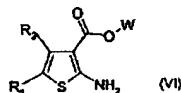
-25-



(V)

with ammonia in a suitable solvent such as dioxane, dichloromethane or acetonitrile. Also the optional conversion of a compound of formula (V) into another compound of formula (V) can be carried out according to known methods.

A compound of formula (V) can be obtained by treating the corresponding amino derivative (VI), wherein R₁ and R₂ are as defined above and W is methoxy, or ethoxy



(VI)

with di-t-butyl-dicarbonate in a suitable solvent such as dioxane, dichloromethane or acetonitrile, in the presence of a proton scavenger such as triethylamine or diisopropylethylamine at a temperature ranging from 0°C to reflux.

Compounds of formula (VI) are either commercially available compounds or can be prepared from commercially available precursors according to known methodologies, for instance as described in Chem. Ber. 1966, 99, 94; and J. Med. Chem.

1981, 24, 878.

A compound of formula (III) wherein X is a leaving group as defined above can be obtained according to conventional techniques from the corresponding carboxylic acids of formula (III) wherein X is hydroxy.

When preparing the compounds of formula (I) according to the process object of the present invention, optional functional groups within both the starting materials or the intermediates thereof, which could give rise to unwanted

(85)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WO 01/08290

PCT/NP01/06763

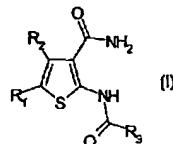
-26-

side reactions, need to be properly protected according to conventional techniques. Likewise, the conversion of these latter into the free deprotected compounds may be carried out according to known procedures.

The compounds of formula (I) of the invention were prepared according to combinatorial chemistry techniques widely known in the art, by accomplishing the aforementioned condensation reactions between the compounds of formula (II) with those of formula (III) in a serial manner.

As an example, the compounds of the invention may be prepared by reacting each of the amino derivatives of formula (II) wherein R₁ and R₂ are as above defined, for instance as reported in table I, with each of the carboxylic acids of formula (III), as per table II, wherein R₃ is as above defined, or derivatives thereof wherein X is a suitable leaving group.

Accordingly, it is a further object of the present invention a library of two or more 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene derivatives of formula (I)



wherein R₁ and R₂ are, independently from each other, hydrogen, halogen or an optionally substituted group selected from aryl, straight or branched C₁-C₆ alkyl or aryl C₁-C₆ alkyl or, taken together with the thiophene bond to which they

(86)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU01/WS200

PCT/EP01/06763

-27-

are linked, R₁ and R₂ form a -(CH₂)_m-(NR₄)_n-(CH₂)_p- group wherein m and p are, each independently, an integer from 1 to 3, n is 0 or 1 and m+n+p is an integer from 3 to 5; R₄ is hydrogen or an optionally substituted straight or branched C₁-C₆ alkyl group;

R₃ is a group, optionally further substituted, selected from:

- i) straight or branched C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl or C₂-C₆ alkylcarbonyl;
- ii) aryl;
- iii) 3 to 7 membered carbocycle;
- iv) 5 to 7 membered heterocycle with from 1 to 3 heteroatoms selected among nitrogen, oxygen and sulfur;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Pharmacology

The compounds of formula (I) are active as cdk/cyclin inhibitors and are therefore useful to restrict the unregulated proliferation of tumor cells, hence in therapy in the treatment of various tumors such as, for instance, carcinomas, e.g. mammary carcinoma, lung carcinoma, bladder carcinoma, colon carcinoma, ovary and endometrial tumors, sarcomas, e.g. soft tissue and bone sarcomas, and the hematological malignancies such as, e.g., leukemias.

In addition, the compounds of formula (I) are also useful in the treatment of other cell proliferative disorders such as psoriasis, vascular smooth cell proliferation associated with atherosclerosis and post-surgical stenosis and restenosis and in the treatment of Alzheimer's disease.

The inhibiting activity of putative protein kinase inhibitors and the potency of selected compounds was determined through a method of assay based on the use of the MultiScreen-PH 96 well plate (Millipore), in which a phosphocellulose filter paper was placed at each well

(87)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU01PH290

PCT/RP01/06763

- 28 -

bottom allowing binding of positive charged substrate after a washing/filtration step.
When a radioactivity labeled phosphate moiety was transferred by the ser/threo kinase to the filter-bound histone, light emitted was measured in a scintillation counter.

Inhibition assay of cdk2/Cyclin A activity

Kinase reaction: 1.5 μ M histone H1 substrate, 25 μ M ATP (0.2 uCi P33 γ -ATP), 30 ng of baculovirus co-expressed cdk2/Cyclin A, 10 μ M inhibitor in a final volume of 100 μ l buffer (TRIS HCl 10 mM pH 7.5, MgCl₂, 10 mM, 7.5 mM DTT) were added to each well of a 96 U bottom well plate. After 10 min at 37 °C incubation, reaction was stopped by 20 μ l EDTA 120 mM.

Capture: 100 μ l were transferred from each well to MultiScreen plate, to allow substrate binding to phosphocellulose filter. Plates were then washed 3 times with 150 μ l/well PBS Ca⁺⁺/Mg⁺⁺ free and filtered by MultiScreen filtration system.

Detection: filters were allowed to dry at 37°C, then 100 μ l/well scintillant were added and 33P labeled histone H1 was detected by radioactivity counting in the Top-Count instrument.

Results: data were analyzed and expressed as % inhibition referred to total activity of enzyme (=100%).

All compounds showing inhibition \geq 50 % were further analyzed in order to study and define potency (IC50) as well as the kinetic-profile of inhibitor through Ki calculation.

IC50 determination: the protocol used was the same described above, where inhibitors were tested at different concentrations ranging from 0.0045 to 10 μ M. Experimental

(88)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01AH390

PC/TW/P01/A6763

- 29 -

data were analyzed by the computer program GraphPad Prism using the four parameter logistic equation:
 $y = \text{bottom} + (\text{top}-\text{bottom})/(1+10^{(\log IC_{50}-x) * \text{slope}})$
where x is the logarithm of the inhibitor concentration, y
5 is the response; y starts at bottom and goes to top with a
sigmoid shape.
Ki calculation: either the concentration of ATP and histone
H1 substrate were varied: 4, 8, 12, 24, 48 μM for ATP
10 (containing proportionally diluted $\text{P}^3\gamma\text{-ATP}$) and 0.4, 0.8,
1.2, 2.4, 4.8 μM for histone were used in absence and
presence of two different, properly chosen inhibitor
concentrations.
Experimental data were analyzed by the computer program
15 "SigmaPlot" for Ki determination, using a random bireactant
system equation:

$$V = \frac{V_{\max} \frac{(A)(B)}{aK_{AB}}}{1 + \frac{(A)}{K_A} + \frac{(B)}{K_B} + \frac{(A)(B)}{aK_{AB}}}$$

where A=ATP and B=histone H1.

20 In addition the selected compounds have been characterized
on a panel of ser/threo kinases strictly related to cell
cycle (cdk2/cyclin E, cdk1/cyclin B1, cdk4/Cyclin D1), and
also for specificity on MAPK, PKA, EGFR, IGF1-R, Cdc7/dbf4
and aurora-2.

30 Inhibition assay of cdk2/Cyclin E activity

Kinase reaction: 1.5 μM histone H1 (Sigma # H-5505)
substrate, 25 μM ATP (0.2 μCi $\text{P}^3\gamma\text{-ATP}$), 15 ng of
baculovirus co-expressed cdk2/GST-Cyclin E, suitable

(89)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU01/MS20

PCT/EP01/06743

- 30 -

concentrations of inhibitor in a final volume of 100 μ l buffer (TRIS HCl 10 mM pH 7.5, MgCl₂, 10 mM, 7.5 mM DTT+ 0.2mg/ml BSA) were added to each well of a 96 U bottom well plate. After 10 min at 37 °C incubation, reaction was

5 stopped by 20 μ l EDTA 120 mM.

Capture: 100 μ l were transferred from each well to MultiScreen plate, to allow substrate binding to phosphocellulose filter. Plates were then washed 3 times with 150 μ l/well PBS Ca⁺⁺/Mg⁺⁺ free and filtered by

10 MultiScreen filtration system.

Detection: filters were allowed to dry at 37°C, then 100 μ l/well scintillant were added and ³²P labeled histone H1 was detected by radioactivity counting in the Top-Count instrument.

15

Inhibition assay of cdk1/Cyclin B1 activity

Kinase reaction: 1.5 μ M histone H1 (Sigma # H-5505) substrate, 25 μ M ATP (0.2 μ Ci γ -ATP), 30 ng of baculovirus co-expressed cdk1/Cyclin B1, suitable concentrations of inhibitor in a final volume of 100 μ l buffer (TRIS HCl 10 mM pH 7.5, MgCl₂, 10 mM, 7.5 mM DTT+ 0.2mg/ml BSA) were added to each well of a 96 U bottom well plate. After 10 min at 37 °C incubation, reaction was stopped by 20 μ l EDTA 120 mM.

25 Capture: 100 μ l were transferred from each well to MultiScreen plate, to allow substrate binding to phosphocellulose filter. Plates were then washed 3 times with 150 μ l/well PBS Ca⁺⁺/Mg⁺⁺ free and filtered by MultiScreen filtration system.

30 Detection: filters were allowed to dry at 37°C, then 100 μ l/well scintillant were added and ³²P labeled histone H1 was detected by radioactivity counting in the Top-Count instrument.

(90)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU01PAH290

PCT/EP01/06763

- 31 -

Inhibition assay cdk4/Cyclin D1 activity

Kinase reaction: 0.4 uM μ M mouse GST-Rb(769-921) (# sc-4112 from Santa Cruz) substrate, 10 μ M ATP (0.5 μ ci P^{32}Y -ATP), 100 ng of baculovirus expressed GST-cdk4/GST-Cyclin D1, suitable concentrations of inhibitor in a final volume of 50 μ l buffer (TRIS HCl 10 mM pH 7.5, MgCl₂, 10 mM, 7.5 mM DTT+ 0.2mg/ml BSA) were added to each well of a 96 U bottom well plate. After 40 min at 37 °C incubation,

10 reaction was stopped by 20 μ l EDTA 120 mM.

Capture: 60 μ l were transferred from each well to MultiScreen plate, to allow substrate binding to phosphocellulose filter. Plates were then washed 3 times with 150 μ l/well PBS Ca⁺⁺/Mg⁺⁺ free and filtered by

15 MultiScreen filtration system.

Detection: filters were allowed to dry at 37°C, then 100 μ l/well scintillant were added and ³²P labeled Rb fragment was detected by radioactivity counting in the Top-Count instrument.

20

Inhibition assay of MAPK activity

Kinase reaction: 10 μ M MBP (Sigma # M-1891) substrate, 25 μ M ATP (0.2 μ ci P^{32}Y -ATP), 25 ng of bacterially expressed GST-MAPK (Upstate Biotechnology # 14-173), suitable concentrations of inhibitor in a final volume of 100 μ l buffer (TRIS HCl 10 mM pH 7.5, MgCl₂, 10 mM, 7.5 mM DTT + 0.1 mg/ml BSA) were added to each well of a 96 U bottom well plate. After 15 min at 37 °C incubation, reaction was stopped by 20 μ l EDTA 120 mM.

30 Capture: 100 μ l were transferred from each well to MultiScreen plate, to allow substrate binding to phosphocellulose filter. Plates were then washed 3 times

(91)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU01NEP00

PTT/EP01/06163

-32-

with 150 μ l/well PBS Ca⁺⁺/Mg⁺⁺ free and filtered by MultiScreen filtration system.
Detection: filters were allowed to dry at 37°C, then 100 μ l/well scintillant were added and ³²P labeled NBP was 5 detected by radioactivity counting in the Top-Count instrument.

Inhibition assay of PKA activity

Kinase reaction: 10 μ M histone H1 (Sigma # H-5505) 10 substrate, 10 μ M ATP (0.2 μ Ci ³²P^γ-ATP), 1U of bovine heart PKA (Sigma # 264S), suitable concentrations of inhibitor in a final volume of 100 μ l buffer (TRIS HCl 10 mM pH 7.5, MgCl₂ 10 mM, 7.5 mM DTT+ 0.2mg/ml BSA) were added to each well of a 96 U bottom well plate. After 5 min 15 at 37 °C incubation, reaction was stopped by 20 μ l EDTA 120 mM.

Capture: 100 μ l were transferred from each well to MultiScreen plate, to allow substrate binding to phosphocellulose filter. Plates were then washed 3 times 20 with 150 μ l/well PBS Ca⁺⁺/Mg⁺⁺ free and filtered by MultiScreen filtration system.
Detection: filters were allowed to dry at 37°C, then 100 μ l/well scintillant were added and ³²P labeled histone H1 was detected by radioactivity counting in the Top-Count 25 instrument.

Inhibition assay of EGFR activity

Kinase reaction: 25 nM in house biotinylated PolyGluTyr (Sigma # 0275) substrate, 2.5 μ M ATP (0.3 μ Ci ³²P^γ-ATP), 80 ng baculovirus expressed GST-EGFR, suitable concentrations 30 of inhibitor in a final volume of 100 μ l buffer (Hepes 50 mM pH 7.5, MnCl₂, MgCl₂ 3mM, 1mM DTT + 1 μ M NaVO₃, 0.1 mg/ml

(92)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU01PAE290

PCT/EP01/06763

-33-

BSA) were added to each well of a 96 U bottom well plate. After 5 min. at 37 °C incubation, reaction was stopped by 20 µl EDTA 120 mM.

5 Capture: 100 µl were transferred from each well to streptavidin-Splashplate, to allow biotinylated-substrate binding to plate. Plates were then washed 3 times with 150 µl/well PBS Ca⁺⁺/Mg⁺⁺ free.

Detection: radioactivity counting in the Top-Count instrument.

10

Inhibition assay of IGF1-R activity

The inhibition assay of IGF1-R activity was performed according to the following protocol.

Kinase reaction: 10 µM biotinylated MBP (Sigma cat. # K-1891) substrate, 0-20 µM inhibitor, 6 µM cold ATP, 2 nM ³²P-ATP, and 22.5 ng IGF1-R (pre-incubated for 30 min at room temperature with cold 60 µM cold ATP) in a final volume of 30 µl buffer (50 mM HEPES pH 7.9, 3 mM MnCl₂, 1 mM DTT, 3 µM NaVO₃) were added to each well of a 96 U bottom well plate. After incubation for 35 min at room temperature, the reaction was stopped by addition of 100 µl PBS buffer containing 32 mM EDTA, 500 µM cold ATP, 0.1% Triton X100 and 10mg/ml streptavidin coated SPA beads.

25 After 15 min incubation, 110 µL of suspension were withdrawn and transferred into 96-well OPTIPLATES containing 180 µl of 5M CsCl. After 4 hours, the plates were read for 2 min in a Packard TOP-Count radioactivity reader.

Results: Experimental data were analyzed with the program 30 GraphPad Prism.

(93)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU01PHS200

PC002P01R06163

-34-

In addition, the inhibiting activity of putative protein kinase inhibitors and the potency of selected compounds was also determined through a method of assay based on the use of a SPA (Scintillation Proximity Assay) 96 well plate assay. The assay is based on the ability of streptavidin coated SPA beads to capture a biotinylated peptide derived from a phosphorylation site of histone. When a radioactivity labeled phosphate moiety was transferred by the ser/threo kinase to the biotinylated histone peptide, light emitted was measured in a scintillation counter.

Inhibition assay of cdk5/p25 activity

The inhibition assay of cdk5/p25 activity was performed according to the following protocol.

Kinase reaction: 1.0 μ M biotinylated histone peptide substrate, 0.25 uCi P33g-ATP, 4 nM cdk5/p25 complex, 0-100 μ M inhibitor in a final volume of 100 μ l buffer (Hepes 20 mM pH 7.5, MgCl₂ 15 mM, 1 mM DTT) were added to each well of a 96 U bottom well plate. After 20 min at 37 °C incubation, the reaction was stopped by the addition of 500 ug SPA beads in phosphate-buffered saline containing 0.1% Triton X-100, 50 μ M ATP and 5 mM EDTA. The beads were allowed to settle, and the radioactivity incorporated in the 33P-labelled peptide was detected in a Top Count scintillation counter.

Results: Data were analyzed and expressed as % Inhibition using the formula:

$$100 \times (1 - (\text{Unknown} - \text{Bkgd}) / (\text{Enz. Control} - \text{Bkgd}))$$

IC₅₀ values were calculated using a variation of the four parameter logistics equation:

$$Y = 100 / (1 + 10^{((\text{LogIC50} - X) * \text{Slope})})$$

Where X = log(μ M) and Y = % Inhibition.

(94)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/08190

PCT/KR01/06163

- 35 -

Inhibition assay of Cdc7/dbf4 activity

The inhibition assay of Cdc7/dbf4 activity was performed according to the following protocol.

- 5 The Biotin-MCM2 substrate is trans-phosphorylated by the Cdc7/Dbf4 complex in the presence of ATP traced with γ^3 -ATP. The phosphorylated Biotin-MCM2 substrate is then captured by Streptavidin-coated SPA beads and the extent of phosphorylation evaluated by β counting.
- 10 The inhibition assay of Cdc7/dbf4 activity was performed in 96 wells plate according to the following protocol.
To each well of the plate were added :
 - 10 μ l substrate (biotinylated MCM2, 6 μ M final concentration)
 - 10 μ l enzyme (Cdc7/Dbf4, 12.5 nM final concentration)
 - 10 μ l test compound (12 increasing concentrations in the nM to μ M range to generate a dose-response curve)
 - 10 μ l of a mixture of cold ATP (10 μ M final concentration) and radioactive ATP (1/2500 molar ratio
- 15 20 with cold ATP) was then used to start the reaction which was allowed to take place at 37°C.
Substrate, enzyme and ATP were diluted in 50 mM HEPES pH 7.9 containing 15 mM MgCl₂, 2 mM DTT, 3 μ M NaVO₃, 2 mM glycerophosphate and 0.2mg/ml BSA. The solvent for test compounds also contained 10% DMSO.
- 25 After incubation for 20 minutes, the reaction was stopped by adding to each well 100 μ l of PBS pH 7.4 containing 50 mM EDTA, 1 mM cold ATP, 0.1% Triton X100 and 10 mg/ml streptavidin coated SPA beads.
- 30 After 15 minutes of incubation at room temperature to allow the biotinylated MCM2-streptavidin SPA beads interaction to occur, beads were trapped in a 96 wells filter plate (Unifilter[®] GF/B[™]) using a Packard Cell Harvester

(95)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WO 01/08320

PCT/EP01/06763

-36-

(filtermate), washed with distilled water and then counted using a Top Count (Packard). Counts were blank-subtracted and then the experimental data (each point in triplicate) were analyzed for IC₅₀ determination using a non-linear regression analysis (Sigma Plot).

Inhibition assay of aurora-2 activity

The inhibiting activity and the potency of selected compounds was determined through a method of assay based on the use of the streptavidin scintillation proximity assay beads (amershampharmacia biotech) run in a 96 well plates. At the end of the reaction, the biotinylated peptide substrate was captured with the beads and subsequently allowed to stratify using CsCl₂.

When a radioactivity labeled phosphate moiety was transferred by the kinase to the beads-bound peptide, light emitted was measured in a scintillation counter.

The inhibition assay of Aurora-2 activity was performed in 96 wells plate according to the following protocol.

Kinase reaction: 8 μM biotinylated peptide (4 repeats of LREWSLQ), 10 μM ATP (0.5 uCi P³²-ATP), 10 nM Aurora2, 10 μM inhibitor in a final volume of 60 μl buffer (HBPES 50 mM pH 7.0, MgCl₂ 10 mM, 1 mM DTT, 0.125 mg/ml BSA, 3 μM orthovanadate) were added to each well of a 96 U bottom well plate. After 30 minutes at room temperature incubation, reaction was stopped and biotinylated peptide captured by adding 100 μl of bead suspension.

Stratification: 100 μl of CsCl₂ 7.5 M were added to each well and let stand one hour before radioactivity was counted in the Top-Count instrument.

Results: data were analyzed and expressed as % inhibition referred to total activity of enzyme (=100%).

(96)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU01MS190

PCT/EP01/06163

-37-

All compounds showing inhibition $\geq 60\%$ were further analyzed in order to study the potency of the inhibitor through IC₅₀ calculation.

The protocol used was the same described above, except that serial dilution of the inhibitor was used. Experimental data were fitted by nonlinear regression using the following equation:

$$v = v_0 + \frac{(v_0 - v_b)}{1 + 10^{\frac{(log C_{50} - log [I])}{n}}}$$

10

With v_b as the baseline velocity, v as the observed reaction velocity, v_0 as the velocity in the absence of inhibitors, and $[I]$ as the inhibitor concentration.

15

The compounds of formula (I) of the present invention, suitable for administration to a mammal, e.g. to humans, can be administered by the usual routes and the dosage level depends upon the age, weight, conditions of the patient and the administration route.

20

For example, a suitable dosage adopted for oral administration of a compound of formula (I) may range from about 10 to about 500 mg pro dose, from 1 to 5 times daily. The compounds of the invention can be administered in a variety of dosage forms, e.g. orally, in the form of tablets, capsules, sugar or film coated tablets, liquid solutions or suspensions; rectally in the form of suppositories; parenterally, e.g. intramuscularly, or by intravenous and/or intrathecal and/or intra spinal injection or infusion.

25

In addition, the compounds of the invention can be administered either as single agents or, alternatively, in combination with known anticancer treatments such as

(97)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU01MS290

PCT/EP01/06763

- 38 -

radiation therapy or chemotherapy regimen in combination with cytostatic or cytotoxic agents, antibiotic-type agents, alkylating agents, antimetabolite agents, hormonal agents, immunological agents, interferon-type agents, 5 cyclooxygenase inhibitors (e.g. COX-2 inhibitors), metallomatrixprotease inhibitors, telomerase inhibitors, tyrosine kinase inhibitors, anti-growth factor receptor agents, anti-HER agents, anti-EGFR agents, anti-angiogenesis agents, farnesyl transferase inhibitors, ras-10 raf signal transduction pathway inhibitors, cell cycle inhibitors, other cdks inhibitors, tubulin binding agents, topoisomerase I inhibitors, topoisomerase II inhibitors, and the like.

As an example, the compounds of the invention can be 15 administered in combination with one or more chemotherapeutic agents such as, for instance, taxane, taxane derivatives, encapsulated taxanes, CPT-11, camptothecin derivatives, anthracycline glycosides, e.g., doxorubicin, idarubicin, epirubicin, etoposide, navelbine, 20 vinblastine, carboplatin, cisplatin, estramustine, celecoxib, Sugen SU-5416, Sugen SU-6668, Herceptin, and the like, optionally within liposomal formulations thereof.

If formulated as a fixed dose, such combination products 25 employ the compounds of this invention within the dosage range described above and the other pharmaceutically active agent within the approved dosage range.

Compounds of formula (I) may be used sequentially with known anticancer agents when a combination formulation is inappropriate.

30 The present invention also includes pharmaceutical compositions comprising a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof in association with a pharmaceutically acceptable excipient (which can be 35 a carrier or a diluent).

(98)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/98290

PCT/EP01/06763

- 39 -

The pharmaceutical compositions containing the compounds of the invention are usually prepared following conventional methods and are administered in a pharmaceutically suitable form.

For example, the solid oral forms may contain, together with the active compound, diluents, e.g. lactose, dextrose, saccharose, sucrose, cellulose, corn starch or potato starch; lubricants, e.g. silica, talc, stearic, magnesium or calcium stearate, and/or polyethylene glycols; binding agents, e.g. starches, arabic gum, gelatin, methylcellulose, carboxymethylcellulose or polyvinyl pyrrolidone; disaggregating agents, e.g. a starch, alginic, alginates or sodium starch glycolate; effervescent mixtures; dyestuffs; sweeteners; wetting agents such as lecithin, polysorbates, laurylsulfates; and, in general, non-toxic and pharmacologically inactive substances used in pharmaceutical formulations. Said pharmaceutical preparations may be manufactured in known manner, for example, by means of mixing, granulating, tabletting, sugar-coating, or film-coating processes.

The liquid dispersions for oral administration may be e.g. syrups, emulsions and suspensions.

The syrups may contain as carrier, for example, saccharose or saccharose with glycerin and/or mannitol and/or sorbitol.

The suspensions and the emulsions may contain as carrier, for example, a natural gum, agar, sodium alginate, pectin, methylcellulose, carboxymethylecellulose, or polyvinyl alcohol.

The suspensions or solutions for intramuscular injections may contain, together with the active compound, a pharmaceutically acceptable carrier, e.g. sterile water, olive oil, ethyl oleate, glycols, e.g. propylene glycol, and, if desired, a suitable amount of lidocaine hydrochloride. The solutions for intravenous injections or

(99)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WO 01/083290

PCT/EP01/06763

-40-

infusions may contain as carrier, for example, sterile water or preferably they may be in the form of sterile, aqueous, isotonic saline solutions or they may contain as a carrier propylene glycol.

5 The suppositories may contain together with the active compound a pharmaceutically acceptable carrier, e.g. cocoa butter, polyethylene glycol, a polyoxyethylene sorbitan fatty ester surfactant or lecithin.

10 The following examples illustrate but do not limit the present invention.

Example 1

Preparation of N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]phenylacetamide (Compound 1)

A mixture of commercially available 2-amino-3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene (5 mg, 0.026 mmol), phenylacetic acid (7 mg, 0.05 mmol), N-hydroxybenzotriazole (8.5 mg, 0.065 mmol), and N-cyclohexylcarbodiimide-N'-methylpolystyrene (loading about 1.5 mmol/g resin, 50 mg) in dichloromethane (2mL)/dimethylformamide (0.5 mL) was agitated at 20°C for 170 h. Afterward triis-(2-aminoethyl)-amine polystyrene (loading about 4 mmol/g resin 40 mg) was added for scavenging the hydroxybenzotriazole and the excess of acid, and the agitation was maintained for additional 24 h.

The resins were filtered, washed with dichloromethane, and the resulting solution was evaporated to give 15 mg of crude material. The reaction mixture was purified by preparative high-pressure liquid chromatography using the following conditions:

Eluent A : aqueous solution of trifluoroacetic acid (0.01% v/v)

(100)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/08/200

PCT/KR01/06763

-41-

Eluent B : acetonitrile

Gradient :	Time (m)	%A	%B
0 (injection)	90	10	
8	10	90	
10 (end)	10	90	

Flow : 20 ml/m

Column: Waters Symmetry™ C18 19 x 50 mm

10 Detector: mass spectrometer, electrospray ionization, positive mode.

A liquid handler triggered by the mass spectrometer automatically collected the fractions containing the title compound. After evaporation of the solvent 3.4 mg of N-(3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl)phenylacetamide (colorless solid, $[M+H]^+ = 315$) were obtained.

20 Analogously, by reacting the 3-amino-thiophene derivative of formula (II), as reported in table I, each of which easily obtainable from the commercially available carboxylic ester, with the commercially available carboxylic acids of formula (III), reported in table II, a library of N-(3-carbamoyl-4,5-substituted-thien-2-yl) amides of formula (I) was thus prepared.

Representative compounds of the library are reported in table III.

30 Table III: representative library compounds:

n°	Compound	$[M+H]^+$
2	N-(3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl)acetamide;	239
3	N-(3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl)propionamide;	253

(101)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01APR200

PCT/JP01/06163

- 42 -

4	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]2-butyric acid amide;	263
5	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]cyanoacetamide;	267
6	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl)cyclopropanecarboxamide;	265
7	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]isobutyramide;	267
8	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]3,3-dimethylacrylic amide;	279
9	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]2-ketobutyramide;	281
10	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]N,N-dimethylglycinamide;	282
11	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]3-chloropropionamide;	287
12	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]imidazol-4-carboxamide;	291
13	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]pyrrole-2-carboxamide;	290
14	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl)cyclopentanecarboxamide;	293
15	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]1-cyanocyclopropanecarboxamide;	290
16	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]N-acetylglycinamide;	296
17	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]pyrrole-3-carboxamide;	290
18	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]benzamide;	301
19	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]4-pyrazolecarboxamide;	291
20	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]picolinic amide;	302
21	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]nicotinic amide;	302

(102)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/PK290

PCT/EP01/06163

- 43 -

22	<i>N</i> -(3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)thien-2-yl)isonicotinic amide;	302
23	<i>N</i> -(3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)thien-2-yl)2-pyrazinecarboxamide;	303
24	<i>N</i> -(3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)thien-2-yl)1-methylpyrrole-2-carboxamide;	304
25	<i>N</i> -(3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)thien-2-yl)3-methyl-2-furic amide;	305
26	<i>N</i> -(3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)thien-2-yl)5-methylisoxazole-4-carboxamide;	306
27	<i>N</i> -(3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)thien-2-yl)3-methylisoxazole-4-carboxamide;	306
28	<i>N</i> -(3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)thien-2-yl)thiophene-2-carboxamide;	307
29	<i>N</i> -(3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)thien-2-yl)thiophene-3-carboxamide;	307
30	<i>N</i> -(3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)thien-2-yl)dL-pyroglutamic amide;	308
31	<i>N</i> -(3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)thien-2-yl)1-(aminocarbonyl)-1-cyclopropanecarboxamide;	308
32	<i>N</i> -(3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)thien-2-yl)-o-toluic amide;	315
33	<i>N</i> -(3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)thien-2-yl)5-methylisoxazole-3-carboxamide;	306
34	<i>N</i> -(3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)thien-2-yl)m-toluic amide;	315
35	<i>N</i> -(3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)thien-2-yl)3-aminopyrazole-4-carboxamide;	306
36	<i>N</i> -(3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)thien-2-yl)p-toluic amide;	315
37	<i>N</i> -(3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)thien-2-yl)salicylic amide;	317
38	<i>N</i> -(3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)thien-2-yl)3-hydroxybenzamide;	317
39	<i>N</i> -(3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl)cyclopentylacetamide;	295

(108)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/P01/06763

PCT/RP01/06763

- 44 -

40	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]4-hydroxybenzamide;	305
41	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]5-norbornene-2-carboxamide;	305
42	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]2-fluorobenzamide;	307
43	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]2-imidazolidone-4-carboxamide;	297
44	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]3-fluorobenzamide;	307
45	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]N'-acetyl-dL-alanamide;	298
46	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]4-fluorobenzamide;	307
47	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]3-ureidopropionamide;	299
48	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]thiophene-2-acetamide;	309
49	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]thiophene-3-acetamide;	309
50	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]3-cyclopentylpropionamide;	309
51	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]cycloheptene carboxamide;	309
52	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]2,2-dimethylhexanoic amide;	311
53	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]alpha-(isopropylideneaminoxy)propionamide;	312
54	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]N,N-dimethylsuccinamic amide;	312
55	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]urocanic amide;	305
56	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]phenylpropionic amide;	313
57	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]2-methylpyrazine-5-carboxamide;	305
58	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]3-cyanobenzamide;	314
59	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]4-cyanobenzamide;	314
60	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]N-methyl-L-proline monohydrate;	296
61	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]cinnamic amide;	315
62	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]3-(3-pyridyl)acrylic amide;	316
63	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]3,5-dimethylisoxazole-4-carboxamide;	308
64	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]3-(4-pyridyl)-acrylic amide;	316

(104)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WO 01/08190

PCT/KR01/06763

-45-

65	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]2,3-dimethylbenzamide;	317
66	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]2,4-dimethylbenzamide;	317
67	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]2,5-dimethylbenzamide;	317
68	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]2,6-dimethylbenzamide;	317
69	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]3,4-dimethylbenzamide;	317
70	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]3,5-dimethylbenzamide;	317
71	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]2-phenylpropionamide;	317
72	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]3-phenylpropionamide;	317
73	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]N-carbamyl-dl-alpha-amino-n-butyramide;	313
74	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]o-tolylacetamide;	317
75	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]m-tolylacetamide;	317
76	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]p-tolylacetamide;	317
77	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]3-pyridinepropionamide;	318
78	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]o-anisic amide;	353
79	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]3-methylsalicylic amide;	353
80	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]4-methylsalicylic amide;	353
81	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]5-methylsalicylic amide;	353
82	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]3-methoxybenzamide;	353
83	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]3-hydroxy-4-methylbenzamide;	353
84	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]p-anisic amide;	353
85	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]phenoxyacetamide;	353
86	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]2-hydroxymethylacetamide;	353
87	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]3-hydroxymethylacetamide;	353
88	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]4-hydroxymethylacetamide;	353
89	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]dl-mandelic amide;	353

(105)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/88290

PCT/KR01/06763

- 46 -

90	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]3-hydroxy-o-toluic amide;	353
91	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]alpha-fluorophenylacetamide;	355
92	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]2-fluorophenylacetamide;	355
93	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]3-fluorophenylacetamide;	355
94	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]4-fluorophenylacetamide;	355
95	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]3-(2-thienyl)acrylic amide;	355
96	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]3-(3-thienyl)-acrylic amide;	355
97	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]3-(2-thienyl)propanoic amide;	357
98	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]2-chlorobenzamide;	357
99	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]3-chlorobenzamide;	357
100	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]4-chlorobenzamide;	357
101	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]N-propylmaleamic amide;	358
102	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]N'-acetyl-dl-allylglycinamide;	358
103	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]N'-acetyl-dl-prolinamide;	358
104	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]3-(1-piperidine)propionamide;	358
105	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]2-chloronicotinic amide;	358
106	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]6-chloronicotinic amide;	358
107	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]N-(acetooacetyl)glycinamide;	360
108	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]N'-acetyl-dl-valinamide;	360
109	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]dl-alanyl-dl-alanine;	361
110	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]indole-6-carboxamide;	362
111	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]benzofuran-2-carboxamide;	363
112	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]phenyl-1-cyclopropanecarboxamide;	363
113	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]cycloheptylacetamide;	357
114	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]alpha-methylcinnamic amide,	363

(106)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WO 01/MH20

PCT/NP01/06763

- 47 -

115 N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]2-acetylbenzamide;	365
116 N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]4-acetylbenzamide;	379
117 N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]o-coumaric amide;	379
118 N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]3-hydroxycinnamic amide;	379
119 N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]4-hydroxycinnamic amide;	379
120 N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]p-coumaric amide;	379
121 N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]4-isopropylbenzamide;	379
122 N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]2-(3,5-methyl)acetamide;	379
123 N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]phthalimide;	380
124 N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]N-carbamoylmaleimide amide;	373
125 N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]3-dimethylaminobenzamide;	380
126 N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]4-dimethylamino benzamide;	380
127 N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]2-dimethylamino benzamide;	380
128 N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]N'-carbamyl-di-norvalinamide;	375
129 N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]piperonylic amide;	381
130 N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]N-carbamyl-dl-valine;	375
131 N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]alpha-fluoxocinnamic amide;	381
132 N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]3-methoxy-4-methylbenzamide;	381
133 N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]indole-2-carboxamide;	376
134 N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]4-hydroxy-3,5-dimethylbenzamide;	381
135 N-[3-carbamoyl-5-beazyl-thien-2-yl]indole-3-carboxamide;	376
136 N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]benzyloxyacetamide;	381
137 N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]indole-5-carboxamide;	376
138 N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]4-dimethylaminobutyramide;	346
139 N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]indole-4-carboxamide;	376

(107)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/08270

PCT/EP01/06163

- 48 -

146 N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]3-methoxysalicylic amide;	383
141 N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]4-methoxysalicylic amide;	383
142 N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]5-methoxysalicylic amide;	383
143 N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]5-benzimidazolecarboxamide;	377
144 N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]3-hydroxy-4-methoxybenzamide;	383
145 N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]indazole-3-carboxamide;	377
146 N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]vanilllic amide;	383
147 N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]4-hydroxyphenoxyacetamide;	385
148 N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]6-methoxysalicylic amide;	383
149 N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]4-imidazoleacetamide;	341
150 N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]N-(2-furyl)glycinamide;	384
151 N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]6-carboxypurine;	379
152 N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]beta-maleimidopropionamide;	384
153 N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-oxo-2h-pyran-6-carboxamide;	385
154 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]1-acetylpiperidine-4-carboxamide;	400
155 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]1-naphthoic amide;	401
156 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]2-naphthoic amide;	401
157 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]4-chlorosalicylic amide;	401
158 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]5-chlorosalicylic amide;	401
159 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]3-chloro-4-hydroxybenzamide;	401
160 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]3-chlorosalicylic amide;	401
161 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]N'-acetyl-hydroxyproline;	402
162 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]quinoidal amide;	402
163 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]quinoline-3-carboxamide;	402

(108)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU01PA020

PCT/KR01/06163

- 49 -

164 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]quinoline-4-carboxamide;	402
165 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]1-isoquinolincarboxamide;	402
166 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]quinoline-6-carboxamide;	402
167 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]quinoline-8-carboxamide;	402
168 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]6-acetamidoheptanoic amide;	402
169 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]N'-acetyl-dL-leucinamide;	402
170 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]N,N'-di-n-propyl-L-alaninamide;	402
171 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]N'-alpha-acetyl-L-asparaginamide;	403
172 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]cinnoline-4-carboxamide;	403
173 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]2-quinolalinecarboxamide;	403
174 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]3-methylindene-2-carboxamide;	403
175 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]1-methylindole-2-carboxamide;	404
176 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]1-methylindole-3-carboxamide;	404
177 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]indazolone-4-carboxamide;	405
178 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]3-oxo-1-indancarboxamide;	405
179 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthoic amide;	405
180 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]2-indanylacetamide;	405
181 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]1-methyl-4-imidazole-acetamide;	409
182 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]arcadinamide;	370
183 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]3-benzylopropionamide;	407
184 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]4-methoxybenzoic amide;	407
185 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]2-methoxycinnamic amide;	407
186 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]benzo[b]thiophene-2-carboxamide;	407
187 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]2-isopropyl-2-phenylacetamide;	407
188 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]N'-acetylanthranilic amide;	408

(109)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/MH290

PCT/EP01/06763

-50-

189 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]4-acetamidobenzamide;	408
190 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]hippuric amide;	408
191 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]3-acetamidobenzamide;	408
192 N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3,4-methylenedioxophenylacetamide;	333
193 N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]nicotinuric amide;	333
194 N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]4-isopropoxybenzamide;	333
195 N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3-(diethylamino)propionamide;	298
196 N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]2,5-dimethoxybenzamide;	335
197 N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]2,6-dimethoxybenzamide;	335
198 N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3,4-dimethoxybenzamide;	335
199 N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3,5-dimethoxybenzamide;	335
200 N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]2-methoxyphenoxyacetamide;	335
201 N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]1-thymineacetamide;	337
202 N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]indole-3-acetamide;	328
203 N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3-(2-thienyl)-propionamide;	337
204 N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3-chloro-4-methoxybenzamide;	339
205 N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]5-methylindole-2-carboxamide;	328
206 N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]5-chloro-4-methoxybenzamide;	339
207 N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]1-(2-carboxyphenyl)pyrrole;	340
208 N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]4-(1-H-pyrrol-1-yl)benzamide;	340
209 N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]1-methyl-3-indoleacetamide;	342
210 N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]2-methyl-1H-benzimidazole-5-carboxamide;	329
211 N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]2-(trifluoromethyl)benzamide;	343
212 N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3-(trifluoromethyl)benzamide;	343
213 N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]4-(trifluoromethyl)benzamide;	343

(110)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WO 01/86200

PCT/EP01/06763

- 51 -

214	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]chromone-2-carboxamide;	343
215	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]5-hydroxyindole-2-carboxamide;	330
216	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]chromone-3-carboxamide;	343
217	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3-hydroxy-2-quinoxalinecarboxamide;	343
218	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]1-phenyl-1-cyclopentane carboxamide;	343
219	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]2,3-dichlorobenzamide;	344
220	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]2,4-dichlorobenzamide;	344
221	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]2,5-dichlorobenzamide;	344
222	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]2,6-dichlorobenzamide;	344
223	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3,4-dichlorobenzamide;	344
224	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3,5-dichlorobenzamide;	344
225	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]4-oxophenylamino-2-butenoic amide;	344
226	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-3-yl]4-(dimethylamino)cinamic amide;	344
227	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]N'-chloroacetyl-dl-2-amino-n-butyramide;	332
228	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3,4-methylenedioxycinnamic amide;	345
229	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]7-methoxybenzofuran-2-carboxamide;	345
230	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]4-benzoylbutyramide;	345
231	N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]benzo[b]thiophene-3-acetamide;	331
232	N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]N'-benzoyl-beta-alanamide;	332
233	N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]N'-acetyl-dl-phenylglycinamide;	332
234	N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]N'-benzoyl-dl-alaninamide;	332
235	N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]N'-methylhippuric amide;	332
236	N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]o-hydroxyhippuric amide;	334
237	N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]N'-(furan-2-yl-acryl)-glycinamide;	334
238	N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl](3,5-dimethoxyphenyl)acetamide;	335

(111)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WO 01/88290

PCT/KR01/06163

- 52 -

239 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]3,5-dimethoxy-4-methylbenzamide;	335
240 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl](2,4-dimethoxy-phenyl)-acetamide;	335
241 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]5-(2-thienoyl)butyramide;	337
242 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]4-(methylsulfonyl)benzamide;	339
243 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]phenylsulfonylacetamide;	339
244 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]3-indolepropionamide;	328
245 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]3-(methylsulfonyl)benzamide;	339
246 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2-methyl-3-indoleacetamide;	328
247 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2-(methylsulfonyl)benzamide;	339
248 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]4-sulfonamidobenzamide;	340
249 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]5-methyl-1-phenylpyrazole-4-carboxamide;	341
250 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]5-methyl-3-phenylisoxazole-4-carboxamide;	342
251 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2-hydroxy-5-(1H-pyrrol-1-yl)benzamide;	342
252 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]4-methyl-2-phenyl-1,2,3-triazole-5-carboxamide;	342
253 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]N'-acetyl-1-phenylglycaminide;	346
254 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2,3-dimethoxycinnamic amide;	347
255 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2-benzimidazolepropanamide;	329
256 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2,5-dimethoxycinnamic amide;	347
257 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]3,4-dimethoxycinnamic amide;	347
258 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]3,5-dimethoxycinnamic amide;	347
259 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2,4-dimethoxycinnamic amide;	347
260 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]3-(3,4-dimethoxyphenyl)propionamide;	349
261 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]9-fluorenecarboxamide;	349
262 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]6-chloro(2H)-1-benzopyran-3-carboxamide;	349
263 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]epsilon-maleimidocaprylic amide;	350

(112)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WO 01/08220

PCT/KR01/06763

- 53 -

264	N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]5-methoxyindole-2-carboxamide;	330
265	N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2,3,4-trimethoxybenzamide;	351
266	N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]5-hydroxyindole-3-acetamide;	330
267	N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2,4,5-trimethoxybenzamide;	351
268	N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrotiено[2,3-c]pyridin-2-yl]3,4,5-trimethoxybenzamide;	406
269	N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrotiено[2,3-c]pyridin-2-yl]2,4,6-trimethoxybenzamide;	406
270	N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrotiено[2,3-c]pyridin-2-yl]3-chlorobенzo[b]тиophene-2-carboxamide;	406
271	N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrotiено[2,3-c]pyridin-2-yl]3-(phenyleulfonyl)propionamide;	408
272	N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrotiено[2,3-c]pyridin-2-yl]4-toluenesulfonylacetamide;	408
273	N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrotiено[2,3-c]pyridin-2-yl]4-methylalufonylphenylacetamide;	408
274	N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrotiено[2,3-c]pyridin-2-yl]5-fluoroindole-3-acetamide;	387
275	N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrotiено[2,3-c]pyridin-2-yl]3-phthalimido propionamide;	413
276	N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrotiено[2,3-c]pyridin-2-yl]5-methoxy-2-methyl-3-indoleacetamide;	417
277	N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrotiено[2,3-c]pyridin-2-yl]5-methoxy-1-indanone-3-acetamide;	414
278	N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrotiено[2,3-c]pyridin-2-yl]5-(4-chlorophenyl)-2-furo amide;	416
279	N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrotiено[2,3-c]pyridin-2-yl]6-chlorokynurenine amide;	417
280	N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrotiено[2,3-c]pyridin-2-yl]N'-(4-chlorophenyl) maleamic amide;	419
281	N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrotiено[2,3-c]pyridin-2-yl]N'-p-tosylglycinamide;	423

(118)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WO 01/08290

PCT/EP01/06763

- 54 -

282 N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrotiueno[2,3-c]pyridin-2-yl]5-chloroindole-2-carboamide;	389
283 N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrotiueno[2,3-c]pyridin-2-yl]N'-(1-naphthyl)maleamic amide;	435
284 N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrotiueno[2,3-c]pyridin-2-yl]3-iodobenzamide;	442
285 N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrotiueno[2,3-c]pyridin-2-yl]4-iodobenzamide;	442
286 N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrotiueno[2,3-c]pyridin-2-yl]N-m-tolylphthalamic amide;	449
287 N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrotiueno[2,3-c]pyridin-2-yl]N'-acetyl-dL-histidine;	391
288 N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrotiueno[2,3-c]pyridin-2-yl]3-acetamino-6-bromobenzamide;	452
289 N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrotiueno[2,3-c]pyridin-2-yl]2-acetamido-5-bromobenzamide;	452
290 N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrotiueno[2,3-c]pyridin-2-yl]2-iodophenylacetamide;	456
291 N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrotiueno[2,3-c]pyridin-2-yl]4-iodophenylacetamide;	456
292 N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrotiueno[2,3-c]pyridin-2-yl]8-(3-carboxamidopropyl)-1,3-dimethylxanthine;	460
293 N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrotiueno[2,3-c]pyridin-2-yl]7-bromoquinucrenic amide;	462
294 N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrotiueno[2,3-c]pyridin-2-yl]N'-benzoyl-dL-phenylalaninamide;	463
295 N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrotiueno[2,3-c]pyridin-2-yl]indole-3-butamide;	397
296 N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrotiueno[2,3-c]pyridin-2-yl]4-chloroindole-3-acetamide;	403

(114)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01MR20

PCT/RP01/06763

- 55 -

297 N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]dl-destrichiotin;	408
298 N-(3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl)-6-dichloroindole-2-carboxamide;	424
299 N-(3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl)N'-benzoyl-histidinamide	453

(115)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

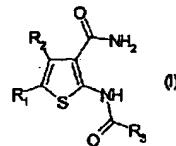
WU 01/88290

PCT/EP01/06763

-56-

CLAIMS

1. A method for treating diseases caused by and/or associated with an altered protein kinase activity which comprises administering to a mammal in need thereof an effective amount of a 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene derivative represented by formula (I):



wherein

10 R₁ and R₂ are, independently from each other, hydrogen, halogen or an optionally substituted group selected from aryl, straight or branched C₁-C₄ alkyl or aryl C₁-C₄ alkyl; or, taken together with the thiophene bond to which they are linked, R₁ and R₂ form a -(CH₂)_m-(NR₄)_n-(CH₂)_p group 15 wherein m and p are, each independently, an integer from 1 to 3, n is 0 or 1 and m+n+p is an integer from 3 to 5; and R₄ is hydrogen or an optionally substituted straight or branched C₁-C₄ alkyl group;

15 R₃ is a group, optionally further substituted, selected 20 from:

- i) straight or branched C₁-C₄ alkyl, C₂-C₄ alkenyl, C₂-C₄ alkynyl or C₁-C₄ alkylcarbonyl;
- ii) aryl;
- iii) 3 to 7 membered carbocycle;
- iv) 5 to 7 membered heterocycle with from 1 to 3 25 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(116)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01PAH290

PCT/KR200406763

-37-

2. The method of claim 1 wherein the disease caused by and/or associated with an altered protein kinase activity is a cell proliferative disorder selected from the group consisting of cancer, Alzheimer's disease, viral infections, auto-immune diseases and neurodegenerative disorders.

3. The method of claim 2 wherein the cancer is selected from carcinoma, squamous cell carcinoma, hematopoietic tumors of lymphoid or myeloid lineage, tumors of mesenchymal origin, tumors of the central and peripheral nervous system, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentosum, keratoacanthoma, thyroid follicular cancer and Kaposi's sarcoma.

4. The method of claim 1 wherein the cell proliferative disorder is selected from benign prostate hyperplasia, familial adenomatosis, polyposis, neuro-fibromatosis, psoriasis, vascular smooth cell proliferation associated with atherosclerosis, pulmonary fibrosis, arthritis glomerulonephritis and post-surgical stenosis and restenosis.

5. The method of claim 1 which provides tumor angiogenesis and metastasis inhibition.

6. The method of claim 1 further comprising subjecting the mammal in need thereof to a radiation therapy or chemotherapy regimen in combination with at least one cytostatic or cytotoxic agent.

7. The method of claim 1 wherein the mammal in need thereof is a human.

(117)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WO 01/08190

PCT/EP01/06763

-58-

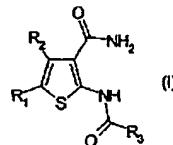
8. The method of claim 1 wherein R₁ and R₂ are selected, each independently, from hydrogen, C₁-C₄ alkyl or optionally substituted aryl or aryl C₁-C₄ alkyl groups and R₃ is as defined in claim 1.

5

9. The method of claim 1 wherein R₁ and R₂, together, form a -(CH₂)_n-(NR₄)_p-(CH₂)_m group, n is 0 or 1, R₄ if present is C₁-C₄ alkyl, m, p and R₃ are as defined in claim 1.

10

10. A 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene derivative represented by formula (I):



wherein

15 R₁ and R₂ are, independently from each other, hydrogen, halogen or an optionally substituted group selected from aryl, straight or branched C₁-C₄ alkyl or aryl C₁-C₄ alkyl; or, taken together with the thiophene bond to which they are linked, R₁ and R₂ form a -(CH₂)_n-(NR₄)_p-(CH₂)_m group
20 wherein m and p are, each independently, an integer from 1 to 3, n is 0 or 1 and m+n+p is an integer from 3 to 5; and R₄ is hydrogen or an optionally substituted straight or branched C₁-C₄ alkyl group;
R₃ is a group, optionally further substituted, selected
25 from:
i) straight or branched C₁-C₄ alkyl, C₂-C₄ alkenyl, C₂-C₄ alkynyl or C₁-C₄ alkylcarbonyl;
ii) aryl;
iii) 3 to 7 membered carbocycle;

(118)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WO 01/08120

PCT/EP01/06763

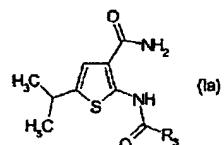
- 59 -

iv) 5 to 7 membered heterocycle with from 1 to 3 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5 11. The compound of claim 10 wherein R₁ and R₂ are selected, each independently, from hydrogen, C₁-C₄ alkyl or optionally substituted aryl or aryl C₁-C₄ alkyl groups and R₃ is as defined in claim 10.

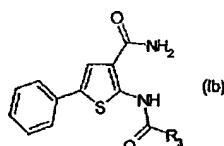
10 12. The compound of claim 10 wherein R₁ and R₂, together, form a -(CH₂)_n-(NR₄)_m-(CH₂)_p- group, n is 0 or 1, R₄ if present is C₁-C₄ alkyl, m, p and R₃ are as defined in claim 10.

15 13. A 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene derivative represented by formula (Ia)



wherein R₃ is as defined in claim 10.

20 14. A 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene derivative represented by formula (Ib)



(119)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

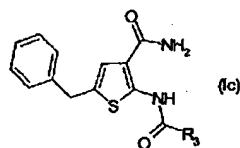
WO 01/08320

PCT/EP01/06163

- 60 -

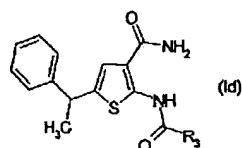
wherein R₃ is as defined in claim 10; provided that R₃ is other than methyl, phenyl, 2-carboxyethyl, 2-thienyl, 2-furyl, pyrrolidin-1-yl-methyl or piperidyl-1-yl-methyl.

5 15. A 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene derivative represented by formula (Ic)



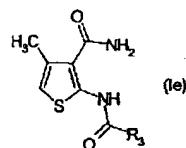
wherein R₃ is as defined in claim 10.

10 16. A 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene derivative represented by formula (Id)



wherein R₃ is as defined in claim 10.

15 17. A 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene derivative represented by formula (Ie)



(120)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

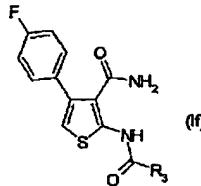
WO 01/28290

PCT/EP01/06763

-61-

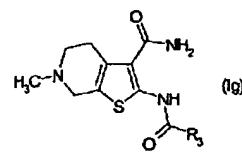
wherein R₃ is as defined in claim 10; provided that R₃ is other than n-propyl, n-butyl or optionally further substituted nitrophenyl.

5 18. A 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene derivative represented by formula (If)



wherein R₃ is as defined in claim 10.

10 19. A 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene derivative represented by formula (Ig)



wherein R₃ is as defined in claim 10; provided that R₃ is other than ethoxycarbonyl, ethoxycarbonylmethyl or methylcarbonylmethyl.

15 20. Any specific 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene which is obtainable through a process comprising reacting the 2-amino-thiophene derivative of formula (II) below

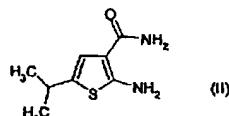
(121)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/RN290

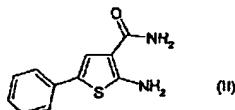
PCT/KR01/06763

- 62 -



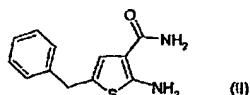
with each one of the carboxylic acids listed in table II.

21. Any specific 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene
5 which is obtainable through a process comprising reacting
the 2-amino-thiophene derivative of formula (II) below



with each one of the carboxylic acids listed in table II
other than acetic, benzoic or thiophene-2-carboxylic acid.

10 22. Any specific 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene
which is obtainable through a process comprising reacting
the 2-amino-thiophene derivative of formula (II) below



15 with each one of the carboxylic acids of table II.

23. Any specific 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene
which is obtainable through a process comprising reacting
the 2-amino-thiophene derivative of formula (II) below

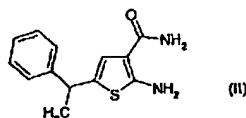
(122)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU0148190

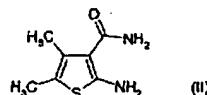
PCT/EP01/06763

- 63 -



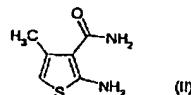
with each one of the carboxylic acids of table II.

24. Any specific 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene
5 which is obtainable through a process comprising reacting
the 2-amino-thiophene derivative of formula (II) below



with each one of the carboxylic acids of table II.

10 25. Any specific 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene
which is obtainable through a process comprising reacting
the 2-amino-thiophene derivative of formula (II) below



with each one of the carboxylic acids of table II.

15 26. Any specific 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene
which is obtainable through a process comprising reacting
the 2-amino-thiophene derivative of formula (II) below

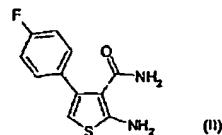
(123)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/00290

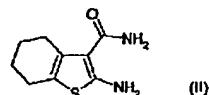
PTT/KP01/06763

-64-



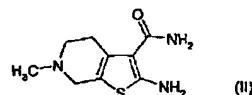
with each one of the carboxylic acids of table II.

27. Any specific 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene
5 which is obtainable through a process comprising reacting
the 2-amino-thiophene derivative of formula (II) below



with each one of the carboxylic acids of table II.

10 28. Any specific 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene
which is obtainable through a process comprising reacting
the 2-amino-thiophene derivative of formula (III) below



with each one of the carboxylic acids of table II.

15 29. The compound of formula (I) according to claim 10,
optionally in the form of a pharmaceutically acceptable
salt, selected from the group consisting of:
1) N-(3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-
yl)phenylacetamide;
20 2) N-(3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-
yl)acetamide;

(124)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01AH290

PCT/KR01/06763

- 65 -

- 3) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]propionamide;
- 4) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]2-butyric amide;
- 5) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]cyanoacetamide;
- 6) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]cyclopropanecarboxamide;
- 7) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]isobutyramide;
- 8) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]3,3-dimethylacrylic amide;
- 9) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]2-ketobutyramide;
- 10) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]N,N-dimethylglycinamide;
- 11) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]chloropropionamide;
- 12) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]imidazol-4-carboxamide;
- 13) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]pyrrole-2-carboxamide;
- 14) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]cyclopentanecarboxamide;
- 15) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]1-cyanocyclopropanecarboxamide;
- 16) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]N-acetylglycinamide;
- 17) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]pyrrole-3-carboxamide;
- 18) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]benzamide;
- 19) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]4-pyrazolecarboxamide;

(125)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01A8290

PCT/EP01/06763

- 66 -

- 20) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]picolinic amide;
- 21) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]nicotinic amide;
- 5 22) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]isonicotinic amide;
- 23) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]2-pyrazinecarboxamide;
- 24) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]1-methylpyrrole-2-carboxamide;
- 10 25) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]3-methyl-2-furoic amide;
- 26) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]5-methylisoxazole-4-carboxamide;
- 15 27) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]3-methylisoxazole-4-carboxamide;
- 28) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]thiophene-2-carboxamide;
- 29) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-20 yl]thiophene-3-carboxamide;
- 30) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]dl-pyroglutamic amide;
- 31) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]-aminocarbonyl-1-cyclopropanecarboxamide;
- 25 32) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]o-toluiic amide;
- 33) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]5-methylisoxazole-3-carboxamide;
- 34) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]m-toluiic amide;
- 35) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]3-aminopyrazole-4-carboxamide;
- 36) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]p-toluiic amide;

(126)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/88290

PCT/KR01/06763

- 67 -

- 37) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]salicylic amide;
- 38) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]3-hydroxybenzamida;
- 39) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]cyclopentylacetamide;
- 40) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]4-hydroxybenzamida;
- 41) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]5-norbornene-2-carboxamide;
- 42) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]2-fluorobenzamida;
- 43) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]2-imidazolidone-4-carboxamide;
- 44) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]3-fluorobenzamida;
- 45) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]N'-acetyl-dl-alaniamide;
- 46) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]4-fluorobenzamida;
- 47) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]3-ureidopropionamide;
- 48) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]thiophene-2-acetamide;
- 49) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]thiophene-3-acetamide;
- 50) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]3-cyclopentylpropionamide;
- 51) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]cycloheptane carboxamide;
- 52) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]2,2-dimethylhexanoic amide;
- 53) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]alpha-(isopropylideneaminoxy)propionamide;

(127)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/MR290

PCT/EP01/06763

- 68 -

54) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]N,N-dimethylsuccinamic amide;
55) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]urocanic amide;
56) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]phenylpropionic
5 amide;
57) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]2-methylpyrazine-5-carboxamide;
58) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]3-cyanobenzamide;
10 59) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]4-cyanobenzamide;
60) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]N-methyl-1-proline monohydrate;
61) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]cinnamic amide;
15 62) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]3-(3-pyridyl)acrylic amide;
63) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]3,5-dimethylisoxazole-4-carboxamide;
64) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]3-(4-pyridyl)-
20 acrylic amide;
65) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]2,3-dimethylbenzamide;
66) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]2,4-dimethylbenzamide;
25 67) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]2,5-dimethylbenzamide;
68) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]2,6-dimethylbenzamide;
69) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]3,4-dimethylbenzamide;
30 70) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]3,5-dimethylbenzamide;
71) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]2-phenylpropionamide;

(128)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WO 01/88290

PCT/KR01/06163

- 69 -

72) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]3-phenylpropionamide;
73) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]N-carbamyl-dl-alpha-amino-n-butyramide;
5 74) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]o-tolylacetamide;
75) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]m-tolylacetamide;
76) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]p-tolylacetamide;
10
15
20
25
30
35

77) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]3-pyridinepropionamide;
78) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]o-anisic amide;
79) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]3-methylsalicylic amide;
80) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]4-methylsalicylic amide;
81) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]5-methylsalicylic amide;
82) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]3-methoxybenzamide;
83) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]3-hydroxy-4-methylbenzamide;
84) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]p-anisic amide;
85) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]phenoxyacetamide;
86) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]3-hydroxyphenylacetamide;
87) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]3-hydroxyphenylacetamide;
88) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]4-hydroxyphenylacetamide;
89) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]dl-mandelic amide;
90) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]3-hydroxy-o-toluic amide;
91) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]alpha-fluorophenylacetamide;

(129)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WO 01/08290

PCT/EP01/06763

- 70 -

92) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]2-fluorophenylacetamide;
93) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]3-fluorophenylacetamide;
5 94) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]4-fluorophenylacetamide;
95) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]3-(2-thienyl)acrylic amide;
96) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]3-(3-thienyl)-
10 acyclic amide;
97) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]3-(2-thienyl)propanoic amide;
98) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]2-chlorobenzamide;
99) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]3-chlorobenzamide;
15 100) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]4-chlorobenzamide;
101) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]N-propylmaleamic
amida;
102) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]N'-acetyl-dl-
allylglycinamide;
20 103) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]N'-acetyl-dl-
prolinamide;
104) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]3-(1-piperidine)propionamide;
105) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]2-chloronicotinic
25 amide;
106) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]6-chloronicotinic
amide;
107) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]N-(acetoacetyl)glycinamide;
30 108) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]N'-acetyl-dl-
valinamide;
109) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]dl-alanyl-dl-
alanine;
110) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]indole-6-
35 carboxamide;

(180)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01MB290

PCT/RP01/06763

-71-

111) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]benzofuran-2-carboxamide;
112) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]1-phenyl-1-cyclopropanecarboxamide;
5 113) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]cycloheptylacetamide;
114) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]alpha-methylcinnamic amide;
115) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]2-acetylbenzamide;
10 116) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]4-acetylbenzamide;
117) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]o-coumaric amide;
118) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]3-hydroxycinnamic amide;
119) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]4-hydroxycinnamic amide;
15 120) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]p-coumaric amide;
121) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]4-isopropylbenzamide;
122) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]2-(3,5-
20 xylyl)acetamide;
123) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]phthalamic amide;
124) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]N-carbamoylmaleamic amide;
125) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]3-dimethylaminobenzamide;
25 126) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]4-dimethylaminobenzamide;
127) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]2-dimethylaminobenzamide;
30 128) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]N'-carbamyl-dl-norvalinamide;
129) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]piperonylic amide;
130) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]N-carbamyl-dl-valine;

(181)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/08290

PCT/KR01/06763

-72-

131) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]alpha-fluorocinnamic amide;
132) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]3-methoxy-4-methylbenzamide;
5 133) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]indole-2-carboxamide;
134) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]4-hydroxy-3,5-dimethylbenzamide;
135) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]indole-3-
10 carboxamide;
136) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]benzyloxycetamide;
137) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]indole-5-carboxamide;
138) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]4-dimethylaminobutyramide;
15 139) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]indole-4-carboxamide;
140) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]3-methoxysalicylic amide;
20 141) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]4-methoxysalicylic amide;
142) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]5-methoxysalicylic amide;
143) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]5-benzimidazolecarboxamide;
25 144) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]3-hydroxy-4-methoxybenzamide;
145) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]indazole-3-carboxamide;
30 146) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]vanillic amide;
147) N-(3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl)4-hydroxypheenoxyacetamide;
148) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]6-methoxysalicylic amide;

(132)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/88290

PTT/P01/06763

- 73 -

149) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]4-imidazoleacetamide;
150) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]N-(2-furoyl)glycinamide;
5 151) N-(3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl)6-carboxypurine;
152) N-(3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl)beta-meleimidopropionamide;
153) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-oxo-2H-pyran-6-carboxamide;
10 154) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]1-acetylpyridine-4-carboxamide;
155) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]1-naphthoic amide;
156) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]2-naphthoic amide;
15 157) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]4-chlorosalicylic amide;
158) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]5-chlorosalicylic amide;
20 159) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]3-chloro-4-hydroxybenzamide;
160) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]3-chlorosalicylic amide;
161) N-(3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl)N'-acetyl-25 hydroxypyroline;
162) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]quinaldic amide;
163) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]quinoline-3-carboxamide;
30 164) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]quinoline-4-carboxamide;
165) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]1-isouquinolinecarboxamide;
166) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]quinoline-35 6-carboxamide;

(133)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/081290

PCT/KR01/06763

- 74 -

167) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]quinoline-8-carboxamide;
168) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]6-acetamidohexanoic amide;
5 169) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]N'-acetyl-dL-leucinamide;
170) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]N,N'-di-n-propyl-L-alaninamide;
171) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]N'-alpha-10 acetyl-L-asparaginamide;
172) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]cinnoline-4-carboxamide;
173) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]2-quinoxalinecarboxamide;
15 174) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]3-methylindene-2-carboxamide;
175) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]1-methylindole-2-carboxamide;
176) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]1-methylinde-3-carboxamide;
20 177) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]indazolone-4-carboxamide;
178) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]3-oxo-1-indancarboxamide;
25 179) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthoic amide;
180) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]2-indanylacetamide;
181) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]1-methyl-30 4-imidazole-acetamide;
182) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]arecaidinamide;
183) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]3-benzoylpropionamide;

(184)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WO 01/08290

PCT/KR01/06163

- 75 -

184) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]4-methoxycinnamic amide;
185) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]2-methoxycinnamic amide;
5 186) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]benzo[b]thiophene-2-carboxamide;
187) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]2-isopropyl-2-phenylacetamide;
188) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]N'-
10 acetylantranilic amide;
189) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]4-acetamidobenzamide;
190) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]hippuric
amide;
15 191) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]3-acetamidobenzamide;
192) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3,4-methylenedioxyphenylacetamide;
193) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]nicotinuric
20 amide;
194) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]4-isopropoxybenzamide;
195) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3-(diethylamino)propionamide;
25 196) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]2,5-dimethoxybenzamide;
197) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]2,6-dimethoxybenzamide;
198) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3,4-dimethoxybenzamide;
30 199) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3,5-dimethoxybenzamide;
200) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]2-methoxyphenoxyacetamide;

(135)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/MR120

PCT/EP01/06763

- 76 -

201) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]1-thymineacetamide;
202) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]indole-3-acetamide;
5 203) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3-(2-thienoyl)-propionamide;
204) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3-chloro-4-methoxybenzamide;
205) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]5-methylindole-10-2-carboxamide;
206) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]5-chloro-2-methoxybenzamide;
207) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]1-(2-carboxyphenyl)pyrrole;
15 208) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]4-(1-H-pyrrol-1-yl)benzamide;
209) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]1-methyl-3-indoleacetamide;
210) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]2-methyl-1-henzimidazole-5-carboxamide;
20 211) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]2-(trifluoromethyl)benzamide;
212) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3-(trifluoromethyl)benzamide;
213) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]4-(trifluoromethyl)benzamide;
214) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]chromone-2-carboxamide;
25 215) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]5-hydroxyindole-2-carboxamide;
216) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]chromone-3-carboxamide;
30 217) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3-hydroxy-2-quinoxalinecarboxamide;

(136)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/SHZ0

PTT/KP01/06763

- 77 -

218) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]1-phenyl-1-cyclopentanecarboxamide;
219) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]2,3-dichlorobenzamide;
5 220) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]2,4-dichlorobenzamide;
221) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]2,5-dichlorobenzamide;
10 222) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]2,6-dichlorobenzamide;
223) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3,4-dichlorobenzamide;
224) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3,5-dichlorobenzamide;
15 225) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]4-oxophenylamino-2-butenoic amide;
226) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]4-(dimethylamino)cinnamic amide;
227) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]N'-20 chloroacetyl-dl-2-amino-n-butyramide;
228) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3,4-methylenedioxycinnamic amide;
229) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]7-methoxybenzofuran-2-carboxamide;
25 230) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]4-benzoylbutyramide;
231) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]benzo[b]thiophene-3-acetamide;
232) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]N'-benzoyl-beta-30 alaninamide;
233) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]N'-acetyl-dl-phenylglycinamide;
234) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]N'-benzoyl-dl-alaninamide;

(187)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WO 01/08290

PCT/KR01/06763

- 78 -

235) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]N'-methylhippuric amide;
236) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]o-hydroxyhippuric amide;
5 237) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]N'-(furan-2-yl-acryl)-glycinamide;
238) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl](3,5-dimethoxyphenyl)acetamide;
239) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]3,5-dimethoxy-4-
10 methylbenzamide;
240) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl](2,4-dimethoxyphenyl)-acetamide;
241) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]5-(2-thienoyl)butyramide;
15 242) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]4-(methylsulfonyl)benzamide;
243) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]phenylsulfonylacetamide;
244) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]3-
20 indolepropionamide;
245) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]3-(methylsulfonyl)benzamide;
246) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2-methyl-3-indoleacetamide;
25 247) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2-(methylsulfonyl)benzamide;
248) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]4-sulfonamidobenzamide;
249) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]5-methyl-1-
30 phenylpyrazole-4-carboxamide;
250) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]5-methyl-3-phenylisoxazole-4-carboxamide;
251) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2-hydroxy-5-(1-h-pyrrol-1-yl)benzamide;

(188)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/08290

PCT/EP01/06763

- 79 -

252) *N*-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]4-methyl-2-phenyl-
1,2,3-triaxole-5-carboxamide;
253) *N*-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]*N*^t-acetyl-di-
phenylglycinamide;
5 254) *N*-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2,3-
dimethoxycinnamic amide;
255) *N*-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2-
benzimidazolepropionamide;
256) *N*-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2,5-
10 dimethoxycinnamic amide;
257) *N*-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]3,4-
dimethoxycinnamic amide;
258) *N*-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]3,5-
dimethoxycinnamic amide;
15 259) *N*-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2,4-
dimethoxycinnamic amide;
260) *N*-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]3-(3,4-
dimethoxyphenyl)propionamide;
261) *N*-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]9-
20 fluorenecarboxamide;
262) *N*-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]6-chloro(2H)-1-
benzopyran-3-carboxamide;
263) *N*-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]epsilon-
maleimidocaproic amide;
25 264) *N*-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]5-methoxyindole-2-
carboxamide;
265) *N*-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2,3,4-
trimethoxybenzamide;
266) *N*-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]5-hydroxyindole-3-
30 acetamide;
267) *N*-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2,4,5-
trimethoxybenzamide;
268) *N*-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-
c]pyridin-2-yl]3,4,5-trimethoxybenzamide;

(189)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/08290

PTT/KP01/06763

- 80 -

269) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]2,4,6-trimethoxybenzamide;

270) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]3-chlorobenzo[b]thiophene-2-carboxamide;

5 271) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]3-(phenylsulfonyl)propionamide;

272) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]4-toluenesulfonylacetamide;

273) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]4-methylsulfonylphenylacetamide;

10 274) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]5-fluoroindole-3-acetamide;

275) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]3-phthalimido-propionamide;

15 276) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]5-methoxy-2-methyl-3-indoleacetamide;

277) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]5-methoxy-1-indanone-3-acetamide;

278) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-20 c]pyridin-2-yl]5-(4-chlorophenyl)-2-furoic amide;

279) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]6-chlorokynurenic amide;

280) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]N'-(4-chlorophenyl)maleamic amide;

25 281) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]N'-p-tosylglycinamide;

282) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]5-chloroindole-2-carboxamide;

283) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-30 c]pyridin-2-yl]N'-(1-naphthyl)maleamic amide;

284) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]3-iodobenzamide;

285) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]4-iodobenzamide;

(140)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WO 01/86763

PCT/EP01/06763

- 81 -

286) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]N-n-tolylphthalamic amide;

287) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]N'-acetyl-dl-histidines;

5 288) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]3-acetamino-6-bromobenzamide;

289) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]2-acetamido-5-bromobenzamide;

290) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]2-iodophenylacetamide;

10 291) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]4-iodophenylacetamide;

292) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]8-(3-carboxamidopropyl)-1,3-dimethylxanthine;

15 293) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]7-bromokynurenic amide;

294) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]N'-benzoyl-dl-phenylalaninamide.

20 295) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]indole-3-butyramide;

296) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]4-chloroindole-3-acetamide;

297) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]dl-deethyllobiotin;

25 298) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]4,6-dichloroindole-2-carboxamide;

299) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]N'-benzoyl-histidinamide.

30 30. A process for preparing the 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophens of claim 10, or a pharmaceutically acceptable salts thereof, which process comprises reacting a compound of formula (II)

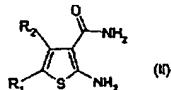
(141)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/08290

PCT/EP01/06763

- 82 -



wherein R₁ and R₂ are as defined in claim 10,
with a compound of formula (III)



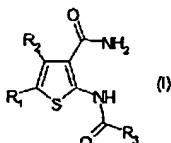
5 wherein R₁ is as defined in claim 10 and X is hydroxy or a
suitable leaving group; and, if desired, converting a 2-
aminocarbonyl-3-carboxamido-thiophene derivative of formula
(I) into another such derivative of formula (I), and/or
into a salt thereof.

10

31. The process of claim 30 wherein the X leaving group,
within formula (III), is a halogen atom.

15 32. The process of claim 30 wherein X is hydroxy, chlorine
or bromine.

33. A library of two or more compounds selected from 3-
aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene derivatives of
formula (I)



20 wherein

R₁ and R₂ are, independently from each other, hydrogen,
halogen or an optionally substituted group selected from
aryl, straight or branched C₁-C₄ alkyl or aryl C₁-C₄ alkyl;
25 or, taken together with the thiophene bond to which they

(142)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/88290

PCT/EP01/06763

- 83 -

are linked, R₁ and R₃ form a -(CH₂)_m-(NR₄)_n-(CH₂)_p- group wherein m and p are, each independently, an integer from 1 to 3, n is 0 or 1 and m+n+p is an integer from 3 to 5; and R₄ is hydrogen or an optionally substituted straight or branched C₁-C₆ alkyl group;

R₂ is a group, optionally further substituted, selected from:

- i) straight or branched C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₁-C₆ alkynyl or C₁-C₆ alkylcarbonyl;
- 10 ii) aryl;
- iii) 3 to 7 membered carbocycle;
- iv) 5 to 7 membered heterocycle with from 1 to 3 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15 34. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene of formula (I) as defined in claim 10 and, at least, one pharmaceutically acceptable excipient, carrier or diluent.

20 35. A pharmaceutical composition according to claim 34 further comprising one or more chemotherapeutic agents, as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in anticancer therapy.

25 36. A product or kit comprising a compound of claim 10 or a pharmaceutical composition thereof as defined in claim 34, and one or more chemotherapeutic agents, as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in

30 anticancer therapy.

37. A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined in claim 10, for use as a medicament.

(148)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU01AH290

PCT/KR201007673

- 84 -

38. Use of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined in claim 10, in the manufacture of a medicament for treating diseases caused by
5 and/or associated with an altered protein kinase activity.

39. Use according to claim 38 for treating tumors.

(144)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(18) International Publication Number
WO 01/98290 A3(20) International Patent Classification: C07D 33/08,
43/00, 41/05, 49/04, A61P, A61M

(21) International Application Number: PCT/EP01/05761

(22) International Filing Date: 14 June 2001 (14.06.2001)

(23) International Publication Date: 27 December 2001 (27.12.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Designated States /regions: ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, RD, SL, SI, TZ, CG, ZW); Balkan
patent (AL, BY, CY, KE, KZ, MD, RI, TS, TM); European
patent (AT, BE, CH, CV, DE, DK, ES, FI, FR, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TH); JAPAN patent (BE, BJ, CN,
CG, CI, CM, GA, GN, GW, KE, MR, PR, SA, TD, TG).

(24) Publication Language: English

(30) Priority Data: 19 June 2000 (19.06.2000); US
10/799,530

(31) Applicant (or if domestic) State entity: S.p.A. PHAR-

MACIA ITALIA S.p.A. (IT/IT); Via Robert Koch, 12,
130162 Milno (IT).(32) Inventor(s) and
Inventor/Applicant (or if domestic): FANGELLI,
Danick (IT/IT); Via Mazzocchi, 8, 130147 Alba (IT),
PEVARELLA, Paolo (IT/IT); Piazza San Pietro in Cel-
d'oro, 7/A, 13100 Novara (IT); VARASL, Maria (IT/IT);
Via Mazzocchi, 7/A, 130142 Milno (IT).(33) Designated States (continued): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BR, BG, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,(34) Date of publication of the international search report:
16 May 2002

For two-letter codes and abbreviations, refer to the "Guide

to Patent Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 01/98290 A3

(54) Title: THIOPHENE DERIVATIVES ACTIVE AS KINASE INHIBITORS, PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND
PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING THEM(57) Abstract: Compounds which are 3-amino-2H-2-carboethoxy-thiophene derivatives or pharmaceutically acceptable salts
thereof, together with pharmaceutical compositions comprising them are disclosed; these compounds or compositions are useful
in the treatment of diseases caused by and/or associated with altered protein kinase activity such as cancer, cell proliferative
disorders, Alzheimer's disease, viral infections, anti-inflammation, anti-neoplastic diseases and neurodegenerative disorders.

(145)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int'l. Search Application No. PCT/EP 01/05763
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D33/38 C07D33/68 C07D417/04 C07D409/04 C07D515/04 A61P35/00		
ACCORDING to International Patent Classification (IPC) or to co-operative classification and CPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Molecular compound searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61P		
Micromolecules searched other than molecular documentation in the cited list such documents are indicated in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Character of document, with indication, where appropriate, of the relevant paragraphs	Relevant to claim No.
X	WO 93 03040 A (TAISHO PHARMA CO LTD) 18 February 1993 (1993-02-18) cited in the application CAPLIS: RN 150113-80-7; RN 159113-78-3 claims	10,11, 25,33-37
X	EP 0 004 931 A (BAYER AG) 31 October 1979 (1979-10-31) examples 42,43	10,11,33
X	DE 28 18 01 A (ICI LTD) 2 November 1978 (1978-11-02) example 4	10,11 -/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further proceedings are required by the examination of item C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>'A' document relating the general state of the art which is not concerned to be of particular relevance</p> <p>'B' document but published on or after the International filing date</p> <p>'C' document which may bear date on priority claiming or which is by reason of the nature of such document or its subject matter not relevant</p> <p>'D' document referring to an oral disclosure, e.g. exhibition or other means</p> <p>'E' document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed</p> <p>'F' later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the respective but considered to be of interest in view of the particularity of the invention</p> <p>'G' document of particular relevance, the citation of which is justified by the fact that it is the earliest document found to disclose an inventive step which the document is based on</p> <p>'H' document of particular relevance, the citation of which is justified by the fact that it is the earliest document found to disclose an inventive step which the document is based on</p> <p>'I' document member of the same patent family</p>		
Date of the latest compilation of the international search	Date of mailing of the International search report	
4 March 2002	19/03/2002	
Name and mailing address of the CIOR Fatiguet Palace Citroën, P.R. 53-16, Palais Royal 2 M.L. - 26390 Marly-le-Roi Tel. +33 1 344 20 00, fax. +33 1 344 20 05 Fax. (+33 1) 344-20-05	Address of the examiner Schmid, A	

Form PCT/ISA00 (version March 2002)

page 1 of 2

(146)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int. Search Report No. PCT/EP 01/06763
Category	Content of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claims No.
X	DD 240 893 A (UNIV HALLE WITTENBERG) 19 November 1986 (1986-11-19) cited in the application page 2, table I, 1st and 2nd line (cf. also CA: 113(1990):40617)	10,11
X	R. PECH; R. BODEM: "On thieno-compounds. Part 15. Reaction of 2-aminothiophenes with bis(methylthio)methylene derivatives" PHARMAZIE, vol. 48, no. 4, 1993, pages 257-159, XP001061686 page 259, table 3, compound "g"	10,11
X	B. IDOMI, N. KHAN, B.L. LIN: "AZOLES: PART 7. A CONVENIENT SYNTHESIS OF THIENO[2,3-D]IMIDAZOLES" J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS. I vol. 7, 1987, pages 1457-1463, XP001057768 cited in the application PAGE 1459. COMPOUNDS 45, 46	10,11
A	WO 98 52558 A (CHEN JINSHAN; PAULSEN HOLGER (DE); RANGES GERALD (US); RENICK JOEL) 26 November 1998 (1998-11-26) page 6, line 26 -page 7, line 5; claims 1-15	1-39
A	WO 98 52559 A (WILD HAMMO; LEE WENDY (US); SMITH ROGER A (US); WOOD JILL E (US);) 26 November 1998 (1998-11-26) page 1, line 30 -page 7, line 9; claims 1-17	1-39

page 2 of 2

(147)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT			
Information on patent family members			
Int'l. Appln. No.: PCT/EP 01/06763			
Patent document cited in search report	Publication date	Foreign entry number(s)	Publication date
WO 9303040	A 18-02-1993	AU 2390792 A WO 9303040 A1	02-03-1993 18-02-1993
EP 0004931	A 31-10-1979	DE 2817449 A1 BR 7902392 A DE 2960554 D1 DK 161279 A EP 0004931 A2 JP 54140725 A US 4240820 A	31-10-1979 23-10-1979 05-11-1981 22-10-1979 31-10-1979 01-11-1979 23-12-1980
DE 2818101	A 02-11-1978	GB 1583377 A CH 631197 A5 DE 2818101 A1 ES 469122 A1 FR 2388860 A1 IT 1094933 B JP 53146731 A	28-01-1981 30-07-1982 02-11-1978 16-11-1978 24-11-1978 10-08-1985 20-12-1978
DD 240891	A 19-11-1986	DD 240891 A1	19-11-1986
WO 9852558	A 26-11-1998	AU 7585498 A DE 1019040 T1 EP 1019040 A1 ES 2151467 T1 JP 2001526687 T WO 9852558 A1	11-12-1998 08-02-2001 19-07-2000 01-01-2001 18-12-2001 26-11-1998
WO 9852559	A 26-11-1998	AU 7585598 A DE 986382 T1 EP 0986382 A1 ES 2153337 T1 JP 2002500650 T WO 9852559 A1	11-12-1998 25-01-2001 22-03-2000 01-03-2001 08-01-2002 26-11-1998

Form PCT/152/02 version 01/01/96

(148)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード（参考）
A61K 81/416	A61K 81/416	
A61K 81/4178	A61K 81/4178	
A61K 81/4184	A61K 81/4184	
A61K 81/4192	A61K 81/4192	
A61K 81/422	A61K 81/422	
A61K 81/4365	A61K 81/4365	
A61K 81/4436	A61K 81/4436	
A61K 81/4535	A61K 81/4535	
A61K 81/4709	A61K 81/4709	
A61K 81/4725	A61K 81/4725	
A61K 81/497	A61K 81/497	
A61K 81/498	A61K 81/498	
A61K 81/502	A61K 81/502	
A61K 81/506	A61K 81/506	
A61P 9/00	A61P 9/00	
A61P 9/10	A61P 9/10	
A61P 13/08	A61P 13/08	
A61P 13/12	A61P 13/12	
A61P 17/06	A61P 17/06	
A61P 25/00	A61P 25/00	
A61P 29/00	A61P 29/00	
A61P 31/12	A61P 31/12	
A61P 33/00	A61P 33/00	
A61P 35/00	A61P 35/00	
A61P 35/02	A61P 35/02	
A61P 43/00	A61P 43/00	1 1 1
C07D 333/68	C07D 333/68	ZCC
C07D 409/12	C07D 409/12	
C07D 413/12	C07D 413/12	
C07D 495/04	C07D 495/04	1 0 5 A

(81)指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, S, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72)発明者 フアンチエツリ, ゲニエーレ
イタリー国、イー20147・ミラン、ピア・モンテクツコリ・8

(72)発明者 ペペレツロ, バオロ
イタリー国、イー27100・バビア、ピアツツア・サン・ピエトロ・イン・チエル・ドーロ、7
ノア

(72)発明者 パラシ, マリオ
イタリー国、イー20142・ミラン、ピア・モンクツコ・24ノア

F ターム(参考) 4C023 HA05
4C063 AA01 BB09 CC92 CC94 DD04 DD06 DD10 DD12 DD14 DD15
DD22 DD25 DD28 DD29 DD31 DD34 DD42 DD51 DD75 DD78

(149)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

DD79 DD81 DD92 EE01
4C071 AA01 BB01 CC01 CC21 DD18 EE18 FF06 HH17 HH28 JJ01
JJ05 JJ07 LL01
4C086 AA01 AA02 AA03 BB02 BB03 BC05 BC11 BC18 BC17 BC19
BC21 BC28 BC30 BC36 BC37 BC38 BC39 BC41 BC42 BC48
BC52 BC60 BC67 CB29 GA02 GA04 GA07 GA08 GA09 MA01
MA04 NA14 ZA02 ZA36 ZA81 ZA89 ZB11 ZB26 ZB27 ZB33
ZB37 ZC20

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.